

Colección

# Trabajos Distinguidos

Serie

# Oncología

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

Volumen 21, Número 6, Junio 2012

Dirección, Comité de Expertos, Fuentes Científicas ..... 3

### Artículos distinguidos

#### A - El Aprovechamiento de la Biología en la Elección del Tratamiento para el Cáncer Diferenciado de la Glándula Tiroideas

Jatin P. Shah, SIIC..... 4

### Informes seleccionados

#### Reseñas seleccionadas

**1 - Radioterapia Externa y Altas Dosis de Braquiterapia Combinadas con Privación de Andrógenos a Largo Plazo en el Cáncer de Próstata de Alto y muy Alto Riesgo: Datos Preliminares de Resultados Clínicos**  
Martínez-Monge R, Moreno M, Aristu J y colaboradores  
International Journal of Radiation Oncology Biology Physics 82(3):469-476, Mar 2012 ..... 10

**2 - Rentabilidad Asociada con el Rastreo de las Mutaciones del Receptor del Factor de Crecimiento Epidérmico y el Tratamiento de Primera Línea con Gefitinib para los Pacientes con Adenocarcinoma de Pulmón Avanzado**  
De Lima Lopes G, Segel J, Finkelstein E y colaboradores  
Cancer 118(14):1032-1039, Feb 2012 ..... 11

**3 - El Agregado de Bevacizumab a la Quimioterapia Neoadyuvante en el Cáncer de Mama**  
Bear H, Tang G, Wolmark N y colaboradores  
New England Journal of Medicine 366(4):310-320, Ene 2012..... 13

**4 - Reducción del Tamaño Tumoral Valorada con Resonancia Magnética Volumétrica en el Seguimiento a Largo Plazo de los Adenomas Hipofisarios no Funcionantes Sometidos a Radioterapia Estereotáxica no Fraccionada**  
Kopp C, Theodorou M, Grosu A y colaboradores  
International Journal of Radiation Oncology Biology Physics 82(3):1262-1267, Mar 2012 ..... 15

**5 - Cánceres de Origen Desconocido: Recomendaciones de la ESMO para la Práctica Clínica para el Diagnóstico, Tratamiento y Seguimiento**  
Fizazi K, Greco F, Pavidis N, Pentheroudakis G  
Annals of Oncology 22(S6):64-68, Sep 2011..... 17

**6 - El Desafío del Diagnóstico y el Análisis Predictivo del Carcinoma de Pulmón de Células no Pequeñas en Muestras Reducidas. Abordaje Práctico de un Grupo de Trabajo**  
Thunnissen E, Kerr K, Laenger F y colaboradores  
Lung Cancer 76(1):1-18, Abr 2012..... 18

**7 - Incidencia, Predictores, Costos y Resultados del Carcinoma de Células Renales luego del Trasplante Renal: Experiencia USRDS**  
Hurst F, Jindal R, Abbott K  
Transplantation 90(8):898-904, Oct 2010..... 20

### Novedades seleccionadas

**8 - Estudian la Eficacia y Seguridad del Pemetrexed como Terapia de Mantenimiento en Pacientes con Cáncer de Pulmón Avanzado no Escamoso de Células no Pequeñas**  
Paz-Ares L, de Marinis F, Gridelli C y colaboradores  
Lancet Oncology 13(3):247-255, Mar 2012..... 22

**9 - Efecto de la Terapia de Privación Androgénica Concomitante a la Radioterapia de Rescate en Pacientes Prostatectomizados por Cáncer de Próstata**  
Soto D, Passarelli M, Sandler H y colaboradores  
International Journal of Radiation Oncology Biology Physics 82(3):1227-1232, Mar 2012 ..... 23

**10 - Importancia de la Patología Tumoral para Evaluar el Riesgo de Recurrencias del Cáncer de Próstata**  
Chopra S, Toi A, Ménard C y colaboradores  
International Journal of Radiation Oncology Biology Physics 82(3):441-448, Mar 2012 ..... 25

**11 - Analizan la Utilidad de los Inhibidores de la Poli(ADP-Ribosa) Polimerasa en Distintos Tipos de Tumores**  
Telli M  
Lancet Oncology 12(9):827-828, Sep 2011..... 26

Más Novedades seleccionadas..... 27

Contacto Directo..... 28

Autoevaluaciones de Lectura, Respuestas Correctas..... 29

### Conexiones Temáticas

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

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





Sociedad Iberoamericana  
de Información Científica

**Rafael Bernal Castro**  
Presidente

**Rosa María Hermitte**  
Directora

Programa SIIC de Educación  
Médica Continuada (PEMC-SIIC)

Colección

Trabajos Distinguidos

Serie

Oncología

Código Respuesta Rápida  
(Quick Response Code, QR)



www.trabajosdistinguidos.com/trabdis.php

#### Director Científico

Daniel Lewi

#### Comité de Expertos en Oncología

(en actualización)

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

#### Consejo Superior (PEMC-SIIC)

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

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

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

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

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

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

SIIC España: Oficina Científica Barcelona,  
Director: Dr. Ignacio Balaguer Vintrió  
Pi i Margall 19, 08024

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

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

Información adicional en  
www.siicsalud.com

Artículo completo en  
www.siic.info

#### Fuentes Científicas

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

## Artículos distinguidos

<http://www.siicalud.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 - El Aprovechamiento de la Biología en la Elección del Tratamiento para el Cáncer Diferenciado de la Glándula Tiroides



Jatin P. Shah

Sociedad Iberoamericana de Información Científica

**Función que desempeña:** Professor and Chief, Dept. of Head and Neck Surgery, Memorial Sloan Kettering cancer Center Institution/Organization Memorial Sloan Kettering Cancer Center, Nueva York, EE.UU.

**Página del autor:** [www.siicalud.com/dato/dat/a.htm](http://www.siicalud.com/dato/dat/a.htm)

Acceda a este artículo en siicalud

Código Respuesta Rápida  
(Quick Response Code, QR)



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

### Abstract

There is a rising incidence of thyroid carcinoma worldwide but a majority of these are favorable low risk cancers. We need to understand accurate pathological interpretation of the nature of the tumor and its biological behavior and exploit it to deliver cost-effective treatment and for proper resource utilization. Appreciation of the importance and significance of prognostic factors and risk group stratification is crucial to contemporary management of thyroid carcinoma. Discretion needs to be employed in selection of surgical treatment and use of adjuvant therapy as well as surveillance strategies.

### Resumen

Se describe una creciente incidencia de carcinoma de tiroides en todo el mundo, pero la mayor parte de estos casos corresponde a cánceres de bajo riesgo. Se necesita comprender con precisión la patología tumoral y su comportamiento biológico, para aprovechar estos parámetros en una terapia rentable con utilización adecuada de recursos. La apreciación de la importancia y el significado de los factores pronósticos y la estratificación por grupos de riesgo es esencial para el enfoque actual del carcinoma tiroideo. Se requiere discreción para la selección del tratamiento quirúrgico y la indicación de terapias adyuvantes, así como para las estrategias de vigilancia.

### Incidencia

La incidencia de cáncer de tiroides se ha incrementado en todo el mundo. En Estados Unidos, durante los últimos 30 años se ha informado un aumento del 300%. A pesar de ese acentuado incremento en la incidencia de pacientes con diagnóstico de cáncer de tiroides, la mortalidad asociada con la enfermedad se mantiene estable. En los datos del programa SEER (*Surveillance, Epidemiology and End Results*) se indica que el carcinoma papilar es la neoplasia con mayor aumento de casos entre los tumores de cabeza y cuello en Estados Unidos.<sup>1-4</sup> La mayoría de estos cánceres se describen en mujeres jóvenes. Por fortuna, la mayor parte de estos pacientes se presentan con enfermedad subclínica (carcinomas micropapilares). En muchos casos se trata de incidentalomas, diagnosticados en el examen ecográfico de rutina de la glándula tiroides, otros estudios por imágenes del cuello efectuados por otros motivos en los cuales se descubre una masa tiroidea, o un examen físico de rutina. La mayoría de estos tumores son carcinomas papilares; en el 87% de estos enfermos, las lesiones de reciente diagnóstico tienen un diámetro menor de 2 cm y, en la mitad de los casos, son menores de 1 cm.<sup>5</sup> Si no son descubiertos en forma accidental, muchos de estos tumores permanecen clínicamente ocultos

a lo largo de la vida del paciente. Estos tumores con curables en forma casi sistemática y, en consecuencia, no generan repercusiones relevantes sobre la mortalidad atribuida a los carcinomas tiroideos.

### Comportamiento biológico

La presencia de focos microscópicos multifocales de carcinoma tiroideo diferenciado (CDT) es común y la mayor parte de los casos se describen en pacientes jóvenes con carcinoma papilar. Esta multiplicidad intraglandular del carcinoma papilar no empeora el pronóstico.<sup>6</sup> De igual forma, las micrometástasis ocultas en los ganglios linfáticos regionales son frecuentes en los carcinomas papilares de sujetos jóvenes. Esta diseminación a los ganglios regionales tampoco genera repercusiones adversas sobre el pronóstico.<sup>6-7</sup> Así, suele denominarse al carcinoma papilar tiroideo como "neoplasia única", ya que la diseminación microscópica del tumor primitivo con focos multicéntricos en la glándula tiroides y las micrometástasis en los ganglios linfáticos regionales son frecuentes y precoces en la evolución de la enfermedad, aunque no se vinculan con significación clínica relevante o repercusiones negativas en el pronóstico.

Si se comprende la progresión biológica del CDT, su comportamiento clínico y el abordaje quirúrgico resultan relativamente simples. El CDT se origina en las células foliculares y puede diferenciarse como carcinoma papilar

**Participó en la investigación:** L. Nixon, Memorial Sloan Kettering Cancer Center Institution, Nueva York, EE.UU.

o folicular. Una gran mayoría de estas neoplasias, después del tratamiento inicial, permanecen controladas y se curan sin recurrencia o diseminación. Sin embargo, una pequeña proporción de pacientes evolucionan con progresión a formas menos diferenciadas de carcinoma y se presentan como la variante de células altas del carcinoma papilar o el carcinoma insular. En las condiciones apropiadas, esta progresión tumoral puede continuar hacia formas poco diferenciadas o indiferenciadas de carcinoma. Este modelo de progresión tumoral puede incluso dar lugar al carcinoma anaplásico (Figura 1).

La información acerca de la progresión desde un carcinoma bien diferenciado a un carcinoma anaplásico ha sido fundamentada por 2 observaciones: 1) En los múltiples cortes histopatológicos del tumor primitivo de un paciente con carcinoma poco diferenciado suelen describirse áreas con patrón papilar o folicular bien diferenciados. Este hallazgo significa que el tumor se inició como un cáncer bien diferenciado y progresó a una variante poco diferenciada.<sup>8-10</sup> 2) En la revisión de las muestras seriadas de histopatología de los individuos con múltiples recurrencias se demostraron cambios metaplásicos progresivos desde un carcinoma inicial bien diferenciado a formas progresivamente menos diferenciadas en cada una de las recurrencias. Muchos de estos enfermos tenderán a presentar cáncer recurrente poco diferenciado, con mayor riesgo de mortalidad.<sup>11</sup> Afortunadamente, alrededor del 80% de los pacientes tienen un carcinoma bien diferenciado en su presentación inicial, con excelente pronóstico; cerca del 15% de los enfermos presentan una variedad menos diferenciada o un carcinoma escasamente diferenciado, y aproximadamente entre el 1% y el 2% de los pacientes tienen un carcinoma anaplásico. La mortalidad específica en los enfermos con CDT es inferior al 2%.<sup>12</sup> La mortalidad en pacientes con carcinoma anaplásico es superior al 95%, mientras que en el grupo intermedio de sujetos con carcinomas moderadamente diferenciados o escasamente diferenciados oscila entre el 15% y el 35%. En función del modelo de progresión desde un carcinoma papilar bien diferenciado hasta un carcinoma anaplásico, la mortalidad comienza a incrementarse. La diferenciación tumoral es cada vez menor y, por lo tanto, los marcadores de diferenciación tumoral y los parámetros inmunohistoquímicos como la tiroglobulina y el factor tiroideo de transcripción tipo 1 (TTF-1) se hacen menos útiles. De hecho, la tiroglobulina y el TTF-1 son negativos en los pacientes con carcinoma escasamente diferenciado o carcinoma anaplásico. Por otra parte, dado que la diferenciación se hace menos destacada en el marco de la progresión tumoral, la división celular se acelera, por lo cual el tumor incrementa su actividad metabólica. Este comportamiento biológico puede aprovecharse en el tratamiento de los pacientes; los sujetos con CDT pueden identificarse por la avidéz por el yodo radiactivo en las pruebas de captación y, en consecuencia, la terapia con este producto puede indicar para el tratamiento de la enfermedad residual o recurrente. Sin embargo, a medida que el tumor tiende a una menor diferenciación, la avidéz por el yodo se reduce, la actividad metabólica se incrementa y la utilización de yodo radiactivo con fines diagnósticos o terapéuticos es cada vez menos útil. En el contexto de la mayor actividad metabólica del tumor, la tomografía por emisión de positrones (PET) con 18-fluoro-desoxi-glucosa se considera una herramienta importante para el diagnóstico del tumor primario y su diseminación metastásica. Los parámetros

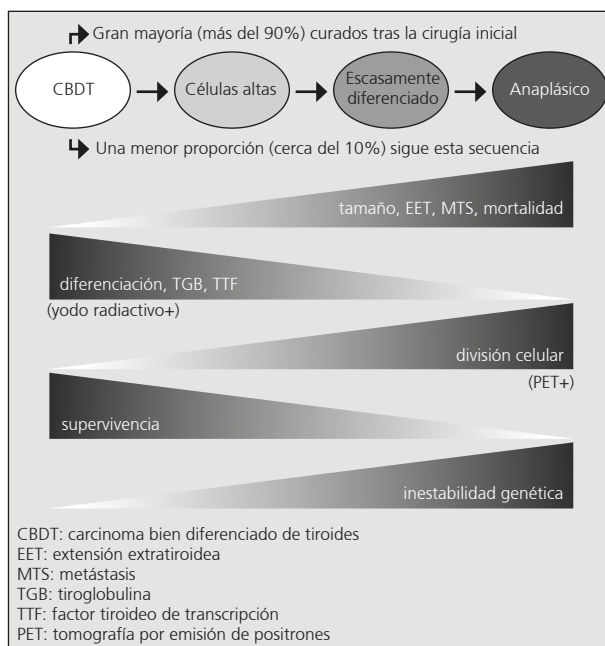


Figura 1. Modelo de progresión tumoral para el comportamiento agresivo de una minoría de pacientes con carcinoma bien diferenciado de tiroides.

habituales de pronóstico (tamaño tumoral, histología y edad) también forman parte del modelo de progresión del tumor. Las neoplasias menos diferenciadas son en general de mayor tamaño y suelen diagnosticarse en pacientes ancianos; como contrapartida, los carcinomas micropapilares bien diferenciados se describen en general en individuos jóvenes.

### Práctica clínica habitual

El paradigma de la terapia del CDT en muchas instituciones es la tiroidectomía subtotal o casi total, sucedida de la ablación y el tratamiento con yodo radiactivo. Las normativas publicadas por la *British Thyroid Association* (BTA) proponen la tiroidectomía total o casi total para el carcinoma papilar mayor de 1 cm.<sup>13</sup> Además, las recomendaciones de la BTA sugieren la disección electiva del compartimiento ganglionar central en todos los pacientes. No se ha demostrado nunca que este procedimiento se asocie con repercusiones favorables en el pronóstico, al tiempo que incrementaría el riesgo de hipoparatiroidismo. De igual forma, las normativas de la *American Thyroid Association* recomiendan la tiroidectomía total o casi total para los tumores mayores de 1.5 cm de localización intratiroidea.<sup>14</sup> Por lo tanto, en ambas recomendaciones se acepta la lobectomía ipsilateral para los tumores primarios de 1 a 1.5 cm. De todos modos, no existen datos definitivos en la bibliografía que fundamenten estas recomendaciones en función del tamaño tumoral. Creemos que, en lugar del tamaño, la presencia de extensión extratiroidea es un factor predictivo más grave y definitivo para la historia natural del carcinoma papilar, en forma independiente de las dimensiones. Los pacientes con un CDT primario con extensión extratiroidea presentan un riesgo significativamente superior de recurrencia local (2% contra 0%), regional (12% contra 3%) y a distancia (7% contra 2%), así como de mortalidad específica para la enfermedad (5% contra 1%), en comparación con los enfermos con tumores primarios de localización intratiroidea.

El control periódico mediante ecografía y determinación de la tiroglobulina se utilizan para el seguimiento clínico durante

el resto de la vida. La implementación de esta estrategia en todos los pacientes con CDT provoca una utilización extraordinariamente excesiva de recursos para un cáncer relativamente inocuo. Se requiere discreción para aprovechar el comportamiento biológico de este cáncer para el uso apropiado de los recursos y una asistencia rentable.

La magnitud de la cirugía y la ablación posquirúrgica con yodo radiactivo no han demostrado repercusión alguna sobre el pronóstico en distintos estudios con numerosos participantes.<sup>15-16</sup> En un trabajo de Hundahl y colaboradores con 53 856 pacientes con CDT de la *National Cancer Database* del *American College of Surgeons*, se informó una supervivencia del 100% a los 5 años para los enfermos con CDT en estadio I y II, en forma independiente del procedimiento quirúrgico realizado. En un gran estudio de la *Mayo Clinic* realizado por Hay y colaboradores,<sup>17</sup> la ablación con yodo radiactivo no se asoció con repercusiones sobre el pronóstico eventual de los pacientes con CDT de bajo riesgo. En un reciente trabajo de nuestro propio servicio, se ha demostrado nuevamente que la tiroidectomía total no se vincula con ventajas en términos de la supervivencia y la recurrencia, en comparación con la lobectomía tiroidea en sujetos con cánceres unifocales limitados a la glándula tiroideas. Así, una acentuada mayoría de los pacientes con CDT de bajo riesgo son sometidos a una cirugía o una terapia adyuvante que resultan excesivas, sin repercusiones favorables para el pronóstico eventual de la enfermedad.

#### Factores pronósticos y estratificación del riesgo

Se señalado en forma sistemática que los factores pronósticos en el CDT son de vital importancia para la elección de la terapia y la evaluación del pronóstico. En datos de la *European Organisation for Research and Treatment of Cancer*, de distintos estudios estadounidenses con gran cantidad de pacientes y de ensayos escandinavos, se demostró que los parámetros pronósticos independientes del CDT son relativamente frecuentes.<sup>6,18,19</sup> Estas variables pronósticas resultaron uniformes en el análisis multivariado de cada una de las respectivas bases de datos. Los parámetros incluyen la edad, el sexo, el tamaño del tumor primario, la extensión extratiroidea, la histología y las metástasis a distancia. Se trata del único cáncer en los seres humanos en el cual la edad del paciente se mantiene como un parámetro pronóstico independiente en el análisis multivariado. El tamaño tumoral y la extensión extratiroidea son otras variables relevantes asociadas con el pronóstico y, de hecho, la extensión extratiroidea es un factor predictivo destacado del posterior comportamiento tumoral. En los pacientes que se presentan con un tumor primario asociado con compromiso extratiroideo se observa un incremento significativo del riesgo de recurrencia local y de metástasis regionales y a distancia. Como se señaló con anterioridad, la histología escasamente diferenciada es un factor destacado con repercusiones negativas sobre el pronóstico. Los pacientes adultos con metástasis a distancia tienen una supervivencia de sólo el 50% a largo plazo, en comparación con más del doble en aquellos individuos sin signos de metástasis en la presentación inicial. Es tan acentuada la repercusión de la edad sobre el pronóstico que, durante un seguimiento de 20 años para los pacientes tratados en nuestra institución, ningún enfermo menor de 45 años con metástasis al momento de la presentación ha fallecido como consecuencia de la enfermedad.

La utilización de estos parámetros pronósticos independientes para la estratificación en grupos de riesgo resulta clínicamente relevante para la selección del tratamiento.<sup>20</sup> Los pacientes de bajo riesgo son jóvenes (menores de 45 años), con un diámetro tumoral menor de 4 cm sin extensión extratiroidea, con histología con buena diferenciación y sin signos de metástasis a distancia. Los enfermos en el grupo de alto riesgo tienen mayor edad (por encima de 45 años), con tumores de mayores dimensiones y extensión extratiroidea, histología con escasa diferenciación o presencia de metástasis a distancia al momento del diagnóstico inicial. El grupo de riesgo intermedio consiste en sujetos jóvenes con tumores primarios agresivos o pacientes de mayor edad con tumores primarios de pronóstico favorable. La mortalidad específica para la enfermedad en el grupo de bajo riesgo es casi nula, mientras que la tasa de letalidad en el grupo de alto riesgo es cercana al 10%. De la misma forma, el fracaso terapéutico con recurrencias se describe en menos del 5% en los pacientes del grupo de bajo riesgo, en comparación con más del 15% entre los individuos de alto riesgo. Afortunadamente, los fracasos terapéuticos en el grupo de bajo riesgo ocurren con metástasis regionales que son tratables y curables.<sup>21</sup> Por el contrario, en el grupo de alto riesgo, el fracaso terapéutico se expresa en la mayoría de los pacientes con recurrencias locales, metástasis a distancia o ambas, con menor probabilidad de curación y mayor mortalidad asociada con la enfermedad.

#### Elección del tratamiento

La estratificación en grupos de riesgo para la elección de la terapia quirúrgica inicial es muy importante. Los pacientes del grupo de bajo riesgo con tumores intraglandulares unifocales con un lóbulo tiroideo contralateral normal tienen una elevada probabilidad de curación mediante una lobectomía tiroidea simple ipsilateral extracapsular. Como se mencionó con anterioridad, la extensión extratiroidea resulta más importante que el tamaño. Así, en un paciente de bajo riesgo, cualquier tumor completamente intratiroideo limitado a un solo lóbulo, en forma independiente del tamaño y con un lóbulo opuesto normal, puede ser bien tratado tanto con una lobectomía tiroidea ipsilateral extracapsular como con una tiroidectomía total. En estos pacientes no se observan beneficios adicionales con la tiroidectomía total o la ablación con yodo radiactivo. En un análisis pareado de enfermos en quienes se efectuó una lobectomía en comparación con aquellos en quienes se realizó una tiroidectomía total, se demostró que la supervivencia a largo plazo en ambos grupos era comparable, así como se informaron similares índices de recurrencia local y de metástasis regionales o a distancia, de modo independiente de la extensión de la resección quirúrgica inicial.<sup>22</sup> En el análisis multivariado de una cohorte de pacientes de bajo riesgo tratados entre 1986 y 2008 en nuestra institución, también se observó que la extensión de la cirugía y la administración de yodo radiactivo no afectaban las tasas de supervivencia y recurrencia. Por lo tanto, la lobectomía tiroidea ipsilateral extracapsular es una terapia apropiada para los pacientes de bajo riesgo con un tumor intraglandular unifocal con lóbulo contralateral normal. Esta intervención quirúrgica inicial es curativa para la gran mayoría de los enfermos de bajo riesgo.

Por otra parte, los sujetos con tumores más agresivos con extensión extratiroidea o escasamente diferenciados en la histología requieren de una cirugía apropiada y de mayor magnitud. Se indica la tiroidectomía total en pacientes con



enfermedad difusa de ambos lóbulos, presencia de nódulos en el lóbulo tiroideo contralateral en forma independiente de su histología, metástasis ganglionares cervicales masivas en pacientes que requerirán terapia con yodo radiactivo y, por supuesto, en sujetos con metástasis a distancia para facilitar el tratamiento con yodo radiactivo. Cuando se lleva a cabo la tiroidectomía total, se debe realizar con técnica extracapsular sin dejar restos de tejido tiroideo en forma deliberada. En este contexto, las populares técnicas de tiroidectomía subtotal y tiroidectomía casi total no deben efectuarse si la cirugía se realiza con diagnóstico o sospecha de cáncer. La real cirugía oncológica para un enfermo que requiere una resección bilobar consiste en la tiroidectomía total extracapsular completa.

En los pacientes que se presentan con extensión extratiroidea importante y compromiso de la laringe, la tráquea, el esófago o el nervio laríngeo recurrente, se necesita más que una tiroidectomía total para lograr la resección completa de la enfermedad. En consecuencia, pueden requerirse cirugías extensas con resección de segmentos de la laringe, la tráquea, el esófago y el nervio recurrente laríngeo para cumplir el objetivo de la exéresis completa del tumor. De hecho, en los pacientes jóvenes en quienes se realiza una resección tumoral masiva completa de estas características se observa un excelente pronóstico a largo plazo, comparable al de aquellos sujetos sin extensión extratiroidea del tumor primario.<sup>23</sup> Estos resultados fueron confirmados en un reciente análisis de los pacientes menores de 45 años con extensión extratiroidea o sin ella que fueron asistidos en nuestra institución, en el cual no se reconocieron casos de mortalidad en ninguno de los grupos durante el seguimiento. La exéresis completa de la masa tumoral se asocia con un pronóstico decididamente mejor en comparación con aquellos pacientes en los cuales permanece masa tumoral residual.<sup>24</sup>

### Metástasis en los ganglios cervicales

Se han definido los patrones de metástasis ganglionares regionales para los CDT. Los ganglios peritiroideos del compartimiento central y los ubicados en el mediastino superior y el surco traqueoesofágico constituyen la primera estación ganglionar de la mayoría de los pacientes con cáncer de tiroides. La posterior diseminación metastásica a los ganglios yugulares inferiores y superiores sucede de un modo predecible y progresivo. Las metástasis microscópicas u ocultas pueden estar presentes en hasta el 50% al 60% de los pacientes con carcinoma papilar y una palpación cervical clínicamente negativa ( $N_0$ ).<sup>25,26</sup> Pese a la elevada incidencia de micrometástasis ocultas en los ganglios cervicales regionales, las subsecuentes metástasis clínicas se observan en menos del 15% de los enfermos. La supervivencia después de la disección cervical terapéutica es tan adecuada como la de los pacientes en quienes se realiza este procedimiento de forma electiva. Por lo tanto, en ausencia de metástasis ganglionares reconocidas por palpación clínica o radiología, no se recomienda la exéresis electiva de los ganglios cervicales. No obstante, si durante la realización de la tiroidectomía se reconocen adenopatías en el compartimiento central del cuello, es posible confirmar la presencia de metástasis mediante la evaluación histológica por congelación de una lesión sospechosa y, a continuación, proceder a la extirpación sistemática de los ganglios de este compartimiento. En este contexto, no se recomienda la disección lateral del cuello. Cuando se han confirmado metástasis ganglionares cervicales

por el examen clínico o los estudios por imágenes, se recomienda la exéresis sistemática de los ganglios regionales mediante disección cervical modificada. No se recomienda la remoción de las adenopatías de apariencia macroscópica patológica (*berry picking*), dado que el procedimiento puede dar lugar a múltiples recurrencia de metástasis ganglionares, con necesidad de cirugías repetidas e incremento de la morbilidad.

Las metástasis ganglionares regionales en los pacientes jóvenes no se asocian con repercusiones sobre el pronóstico a largo plazo. Estos enfermos, con metástasis ganglionares regionales o sin ellas, se caracterizan por una supervivencia a largo plazo cercana al 100%. Como contrapartida, la presencia de metástasis ganglionares regionales en sujetos de mayor edad se vincula con un peor pronóstico.<sup>7</sup> En la reciente experiencia de nuestra institución, los individuos de más de 45 años tienen una tasa de supervivencia específica del 93% a 5 años en presencia de metástasis ganglionares, en comparación con una tasa del 98% para el estadio  $N_0$ .

### Terapia adyuvante posoperatoria

Muchos expertos proponen la ablación sistemática después de la tiroidectomía total, con el fundamento de la destrucción del tejido tiroideo remanente y la posibilidad de efectuar un seguimiento con determinaciones seriadas de los niveles de tiroglobulina. Se ha definido que la ablación del tejido tiroideo remanente no tiene repercusiones sobre el pronóstico de los pacientes de bajo riesgo.<sup>17</sup> Sin embargo, cuando se ha efectuado una tiroidectomía real extracapsular y los niveles de tiroglobulina son inferiores a 1 ng/ml a las 6 semanas del procedimiento, no resulta sencillo justificar la indicación posoperatoria de yodo radiactivo. En consecuencia, no prescribimos esta ablación salvo en aquellos pacientes en los cuales la tiroglobulina permanezca elevada después de una tiroidectomía total. Tras la ablación con yodo radiactivo, en general es difícil alcanzar niveles circulantes nulos de tiroglobulina. Sin embargo, una determinación por debajo de 1 ng/ml se considera aceptable para declarar al paciente "libre de cáncer". Se emplea la dosimetría del yodo radiactivo para definir la dosis correcta para ser administrada.

### Seguimiento a largo plazo y vigilancia

Los pacientes de bajo riesgo con CDT se mantienen bajo vigilancia clínica, inicialmente con intervalos de 6 meses y luego con controles anuales. Además del examen físico, se efectúan determinaciones de la tiroglobulina en cada uno de estos controles. Las fluctuaciones menores en los valores de esta molécula son de escasa relevancia clínica; no obstante, la elevación significativa de los valores de tiroglobulina motiva la necesidad de una evaluación más profunda para descartar una recurrencia de la enfermedad.

La ecografía del lecho tiroideo y la región lateral del cuello se realiza en forma anual durante los primeros 5 años. La mayoría de los pacientes con riesgo de enfermedad recurrente en el lecho tiroideo o la región lateral del cuello presentan recurrencias dentro de los primeros 3 a 5 años. La realización de determinaciones anuales de los niveles de tiroglobulina en los posteriores controles es suficiente para el seguimiento a largo plazo de los pacientes con cáncer de tiroides de bajo riesgo.

En aquellos sujetos que se consideran de alto riesgo, se requiere una vigilancia más estricta e incluso pueden necesitar una PET, además de las ecografías y las determinaciones

de tiroglobulina. Los enfermos con carcinoma escasamente diferenciado tienen una menor probabilidad de presentar neoplasias con avidéz por el yodo; en consecuencia, no parecen candidatos a la detección de recurrencias por marcación con yodo radiactivo o determinación de los niveles de tiroglobulina. En estos pacientes podría verificarse una recurrencia mediante PET, ya sea en el cuello o en otras áreas. La heterogeneidad tumoral es frecuente en el cáncer de tiroides y algunos pacientes pueden presentar tanto enfermedad detectable por PET en otras áreas del organismo como metástasis ávidas de yodo. Las variantes más agresivas del cáncer de tiroides se caracterizan por positividad en la PET, mientras que el componente más diferenciado de las metástasis se visualiza en el rastreo con yodo radiactivo. Por lo tanto, esos enfermos pueden presentar resultados positivos tanto en la PET como el rastreo con yodo. De todos modos, en general, los CDT tienen avidéz por el yodo, mientras que la positividad en la PET se incrementa en presencia de tumores menos diferenciados.

Las metástasis identificadas mediante PET pueden requerir una intervención quirúrgica o bien radioterapia externa. Las recurrencias o las metástasis con avidéz por el yodo se tratan con yodo radiactivo. La vigilancia excesiva de los pacientes de bajo riesgo con técnicas ultrasensibles de determinación de tiroglobulina y uso repetido de la ecografía puede resultar problemática en algunos enfermos. Las variaciones menores de los valores de tiroglobulina motivan la necesidad de una ecografía, en la cual pueden demostrarse ganglios linfáticos pequeños (menores de 1 cm) en el compartimiento cervical central. Este hallazgo desencadena la necesidad de una biopsia por punción y aspiración con aguja fina, en la cual puede demostrarse una metástasis ganglionar de carcinoma papilar. Estas lesiones tienen baja repercusión sobre el pronóstico, pero se convierte en una causa principal de angustia, aprehensión y preocupación para el paciente, quien puede obsesionarse con el temor a una recurrencia y solicitar una intervención quirúrgica. El descubrimiento de estas pequeñas metástasis de carcinoma papilar en los ganglios linfáticos regionales pueden ocurrir en más de una oportunidad; cada nueva intervención quirúrgica se asocia con un mayor riesgo por la posibilidad de lesión de las glándulas paratiroides y del nervio laríngeo recurrente. De este modo, se requieren restricciones para la determinación ultrasensible de tiroglobulina y la repetición de las ecografías en los pacientes de bajo riesgo. En general, no proponemos la biopsia con aspiración con aguja fina de los ganglios linfáticos menores de 1 cm de diámetro. Proponemos el seguimiento con ecografías seriadas y consideramos la aspiración con aguja fina sólo si el diámetro del ganglio identificado es mayor de 1 cm o si en un ganglio de menores dimensiones se verifica crecimiento en las distintas ecografías.

### Mortalidad por cáncer de tiroides

En el análisis de la mortalidad específica para la enfermedad en pacientes con carcinoma de tiroides, se observa que el 2% de todas estas neoplasias son carcinomas anaplásicos, pero que se asocian con una tasa de letalidad del 85%. El 4% de los pacientes presentan carcinomas medulares, con una mortalidad del 25%. Los CDT en estadio IV corresponden a sólo el 1% de todos los cánceres de tiroides, con una tasa de mortalidad del 50%. Por lo tanto, la mayoría de los casos de mortalidad específica para la enfermedad en sujetos con carcinoma de tiroides se atribuyen a la letalidad por carcinoma anaplásico, carcinoma medular, carcinoma escasamente diferenciado y CDT en estadio IV localmente agresivo.

La mortalidad en los pacientes de bajo riesgo es excepcional. En una serie de casos consecutivos de sujetos de bajo riesgo tratados en la *Mayo Clinic*, la mortalidad a los 10 años luego del tratamiento inicial fue nula.<sup>17</sup> En una serie de 1 810 pacientes consecutivos tratados quirúrgicamente en nuestra institución, la tasa global de mortalidad específica para la enfermedad fue del 1.3%; la letalidad en los sujetos de bajo riesgo resultó nula. La mayoría de los pacientes que podrían morir de cáncer de tiroides pueden identificarse al momento del tratamiento inicial, por lo cual es posible indicar una intervención quirúrgica agresiva, una terapia adyuvante de mayor intensidad y una vigilancia más estrecha después del tratamiento. La comprensión del diagnóstico histológico y del comportamiento biológico del cáncer tiroideo permite la selección de una intervención quirúrgica apropiada, una utilización adecuada de recursos y una terapia rentable.

### Perspectivas futuras

Necesitamos reorganizar nuestras prioridades en el enfoque de los pacientes con CDT. Se requiere reducir los esfuerzos dirigidos a identificar la presencia de enfermedad microscópica o de poca magnitud en individuos con carcinoma diferenciado, dado que estos hallazgos no se asocian con repercusiones sobre el pronóstico. La mayor parte de los pacientes tratados en la actualidad por un cáncer de tiroides pertenecen al grupo de bajo riesgo y podrían ser sometidos en forma innecesaria a cirugías agresivas y a la terapia adyuvante.

Por otra parte, necesitamos incrementar nuestros esfuerzos e invertir recursos en investigación básica para identificar parámetros moleculares para el diagnóstico y el pronóstico de los individuos con alto riesgo de mortalidad por cáncer de tiroides. El reconocimiento de marcadores moleculares con fines pronósticos podría permitir la creación de nuevas estrategias terapéuticas para salvar la vida de los individuos con riesgo de mortalidad por cáncer de tiroides. Pese a los numerosos informes que describen distintos marcadores moleculares para el pronóstico, ninguno de estos parámetros cuenta con aplicaciones clínicas.

El autor no manifiesta conflictos de interés.

Amplíe el contenido  
del ejemplar impreso.

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



Ingrese a

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

Consulte los números anteriores en

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

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



Sociedad Iberoamericana  
de Información Científica



# 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 - Radioterapia Externa y Altas Dosis de Braquiterapia Combinadas con Privación de Andrógenos a Largo Plazo en el Cáncer de Próstata de Alto y muy Alto Riesgo: Datos Preliminares de Resultados Clínicos

Martínez-Monge R, Moreno M, Aristu J y colaboradores

Clínica Universitaria de Navarra, Pamplona, España

[External-Beam Radiation Therapy and High-Dose Rate Brachytherapy Combined with Long-Term Androgen Deprivation Therapy in High and very High Prostate Cancer: Preliminary Data on Clinical Outcome]

International Journal of Radiation Oncology Biology Physics 82(3):469-476, Mar 2012

*La terapia de privación de andrógenos a largo plazo no parece asociarse con un incremento de las complicaciones tardías cuando se la combina con la radioterapia externa y la braquiterapia en individuos con cáncer de próstata de alto riesgo.*

De acuerdo con las recomendaciones de la *National Comprehensive Cancer Network*, se propone que los pacientes con cáncer de próstata (CP) de alto riesgo o muy alto riesgo sean sometidos a radioterapia externa en dosis convencionales, en combinación con terapia de privación de andrógenos (TPA) a largo plazo. Si bien esta estrategia se ha vinculado con resultados superiores a la radioterapia aislada en términos de distintos parámetros (supervivencia global, libre de enfermedad y libre de metástasis), se admite que el 50% de los pacientes evoluciona con fracaso bioquímico.

La radioterapia con dosis progresivas sin TPA es un recurso diferente que se plantea para optimizar los resultados en sujetos con CP de alto o muy alto riesgo. Por otra parte, en un estudio previo de fase II, se investigó la factibilidad de la asociación entre la TPA a largo plazo y la braquiterapia en altas dosis (BQAD), con la posibilidad de intensificar la dosis de la terapia radiante. En esta actualización de los datos, se describen los resultados del seguimiento a largo plazo en los participantes de ese ensayo.

#### Pacientes y métodos

Entre enero de 2001 y octubre de 2007, un total de 200 individuos con diagnóstico reciente de CP de alto o muy alto riesgo y una mediana de edad de 70 años se incluyeron en forma prospectiva en este protocolo de fase II. Se consideró CP de alto riesgo a la presencia de un factor de alto riesgo o de dos factores de riesgo moderado. Se definió como CP de muy alto riesgo a la presencia de un factor de muy alto riesgo o dos factores de riesgo elevado. Todos los participantes presentaban una expectativa de vida superior a los 5 años y un nivel de antígeno prostático específico (PSA) inferior a 100 ng/ml. Antes del tratamiento se llevó a cabo una historia

clínica completa, una determinación inicial de PSA, un análisis de laboratorio completo y estudios de diagnóstico por imágenes que incluyeron la gammagrafía ósea.

La radioterapia externa se organizó inicialmente con 45 Gy repartidos en 25 dosis diarias para los ganglios linfáticos (presacos e ilíacos externos e internos), las vesículas seminales y la próstata. En una segunda planificación, se planteó la administración de 54 Gy en 30 sesiones diarias. Por otra parte, la RQ-AD se llevó a cabo con la colocación de una mediana de 12 implantes por vía transperineal, mediante una guía ecográfica transrectal. Se estimó una dosis de 4.75 Gy con límites porcentuales para la irradiación de tejidos vecinos. Con esta asociación, se asumió una dosis mínima planificada para el volumen prostático de 85 Gy.

Por otra parte, la TPA se inició entre 0 y 3 meses antes de la radioterapia conformacional tridimensional. El esquema elegido consistió en un fármaco antiandrógeno durante los primeros 10 días, sucedido de un antagonista de la hormona liberadora de gonadotropinas administrado cada 3 meses hasta completar 2 años de tratamiento.

Se definieron como criterios de valoración la tasa bruta de toxicidad genitourinaria y gastrointestinal, así como la tasa actuarial de supervivencia libre de recaída bioquímica (SLRB). Los datos reunidos se procesaron mediante pruebas estadísticas específicas.

#### Resultados

Todos los pacientes recibieron radioterapia y BQAD de acuerdo con las indicaciones del protocolo. El 95% de los participantes (n = 190) completaron la TPA durante 2 años; el 5% restante interrumpió el tratamiento después de una mediana de 16.1 meses.

En relación con la toxicidad, se señala que los enfermos fueron controlados durante una mediana de 3.7 años. La tasa de toxicidad urológica de grado 2 o superior fue del 18%, con un índice de toxicidad de grado 3 o superior del 5% y un único evento de toxicidad de grado 4 (ulceración vesical). Los índices de toxicidad gastrointestinal de grado 2 o superior o bien 3 o superior se estimaron en 9% y 1.5%, en orden respectivo, con un caso de mortalidad por hemorragia rectal masiva a los 37 meses de seguimiento.

Entre los factores de riesgo asociados de forma significativa con la toxicidad genitourinaria de grado 2 o superior se citan la edad mayor de 70 años, el antecedente de resección prostática transuretral previa (RTU), una irradiación del 50% de la vejiga  $\geq 1.19$  Gy y un volumen planificado clínicamente mayor a 37.0 cm<sup>3</sup>. En un modelo de análisis multivariado, el antecedente de RTU y la dosis media vesical superior a 1.19 Gy se mantuvieron significativamente asociados con esta toxicidad (*odds ratio* [OR] = 7.59 y OR = 2.6, en orden respectivo). En este modelo multivariado, la edad también persistió asociada de modo significativo con la toxicidad genitourinaria de grado 3 (OR = 7.7).

En términos de la toxicidad gastrointestinal, los eventos de grado 2 fueron más frecuentes en el caso de un volumen planificado posterior a la irradiación  $\geq 35.8$  cm<sup>3</sup> (OR = 6.0) y a una dosis mínima con cobertura del 100% de la



Información adicional en [www.siic.salud.com](http://www.siic.salud.com): otros autores, especialidades en que se clasifican, conflictos de interés, etc.

próstata ( $D_{100} \geq 3.05$  Gy (OR = 4.6). No se describieron correlaciones estadísticamente significativas entre los distintos parámetros de dosis y volumen evaluados, por un lado, y la toxicidad gastrointestinal de grado 3 o superior, por el otro.

Los investigadores manifiestan que, después de una mediana de seguimiento de 3.7 años, un total de 17 pacientes presentaron fracaso terapéutico en términos bioquímicos, con tasas de SLRB de 85.1% y 75.7% a los 5 y 9 años, en ese orden. Se verificó que el puntaje de Gleason de 7 a 10 se asociaba con peores niveles de SLRB en el análisis univariado, sin verificarse asociación entre esta variable y otros parámetros estudiados.

Ninguno de los participantes falleció como consecuencia del CP. La mortalidad total se estimó en 10 casos, correspondientes a afecciones cardiovasculares ( $n = 4$ ), otras neoplasias ( $n = 2$ ) u otras causas ( $n = 2$ ). La supervivencia global y la supervivencia específica para el cáncer se calcularon en 90.8% y 100% en un seguimiento de 9 años.

## Discusión

Los expertos señalan que, tras una mediana de seguimiento de 3.7 años, la toxicidad urológica tardía de grado  $\geq 2$  se describió en el 18% de los pacientes, con una prevalencia de 5% para los casos de grado 3 o superior. En estudios previos, estas proporciones se estimaron respectivamente en 11% a 26% y 4.1% a 11.0%. En consecuencia, se señala que los índices de toxicidad genitourinaria fueron similares a los estimados en informes previos, en forma independiente de los parámetros técnicos (número de implantes, dosis total o fraccional de BQAD, dosis de radioterapia). Por otra parte, la TPA a largo plazo no pareció incrementar la tasa de complicaciones urogenitales tardías, en relación con ensayos previos en los cuales se aplicó BQAD sin hormonoterapia asociada. La aplicación de un modelo de análisis multivariado permitió identificar una asociación significativa entre la toxicidad genitourinaria grado 2 o superior, por un lado, y el antecedente de RTU y de una irradiación del 50% de la vejiga con más de 1.19 Gy, por el otro. Asimismo, se observó una correlación entre la toxicidad de grado 3 o superior y la edad mayor de 70 años. Estas asociaciones entre los efectos tóxicos, la edad y el antecedente de RTU habían sido informadas en estudios previos. Sin embargo, no se había descrito previamente una correlación entre la BQAD y los parámetros vesicales de dosis y volumen. Se presume que la disfunción urológica asociada con la terapia radiante es multifactorial, dada la complejidad de la relación dosis-volumen del árbol urinario y las diferencias metodológicas en la evaluación y tratamiento de estas complicaciones.

Por otra parte, la prevalencia de toxicidad gastrointestinal de grado 2 o superior o de grado no menor de 3 alcanzó el 9% y el 1.5%, en ese orden. En estudios previos, estos índices se estimaron en 6.2% a 17% y 0% a 2.1%, respectivamente. En los análisis multivariados, la toxicidad gastrointestinal de grado  $\geq 2$  se correlacionó con volumen planificado posterior a la irradiación  $\geq 35.8$  cm<sup>3</sup> y con un  $D_{100} > 3.05$  Gy. Esta asociación con parámetros no rectales permite postular dudas acerca de la estabilidad de los implantes de BQ-AD. Sobre la base de esos datos, los autores planificaron un nuevo estudio con una dosis total local de 9.5 Gy, en lugar de los 4.75 Gy del modelo descrito.

Se hace hincapié en que, tras una mediana de 3.7 años de seguimiento, las tasas de SLRB se calcularon en 85.1% y 75.7% a los 5 y a los 9 años, en ese orden. Aunque no es posible efectuar una comparación estricta con otros enfoques terapéuticos, los expertos aseguran que la combinación de radioterapia externa, BQAD y TPA a largo plazo se correlacionó con efectos favorables sobre la SLRB a 5 años. Este efecto, que ya había sido informado en el estudio GICOR,

requiere confirmarse en un seguimiento a largo plazo para definir si esta acción fue consecuencia de la intensificación del tratamiento o si se trató de un retraso en el fracaso terapéutico motivado por la TPA prolongada.

Se cita que los sujetos con un puntaje de Gleason de entre 7 y 10 presentaron peor evolución en términos de la SLRB a pesar de la intensificación del tratamiento. Se ha señalado con anterioridad que este puntaje se vinculaba con las tasas de recaídas bioquímicas, por lo cual se recomienda la investigación de nuevas estrategias para este subgrupo de enfermos.

## Conclusiones

La TPA a largo plazo, de acuerdo con los expertos, no se asocia con un incremento de las complicaciones tardías cuando se la combina con la radioterapia externa y la BQAD en individuos con CP de alto riesgo. En una evaluación efectuada a los 5 años, se verificó una evolución favorable con tasas de SLRB de 85%.

 Información adicional en  
[www.siicsalud.com/dato/resic.php/128819](http://www.siicsalud.com/dato/resic.php/128819)

## 2 - Rentabilidad Asociada con el Rastreo de las Mutaciones del Receptor del Factor de Crecimiento Epidérmico y el Tratamiento de Primera Línea con Gefitinib para los Pacientes con Adenocarcinoma de Pulmón Avanzado

De Lima Lopes G, Segel J, Finkelstein E y colaboradores

Johns Hopkins Singapore International Medical Centre, Singapur

*[Cost-Effectiveness of Epidermal Growth Factor Receptor Mutation Testing and First-Line Treatment with Gefitinib for Patients with Advanced Adenocarcinoma of the Lung]*

Cancer 118(14):1032-1039, Feb 2012

*El modelo farmacoeconómico sugiere que el rastreo genético para la detección de mutaciones asociadas con la activación del receptor del factor de crecimiento epidérmico y la terapia dirigida con gefitinib, en los enfermos portadores de dichas mutaciones, podría transformarse en el abordaje estándar para el adenocarcinoma de pulmón en estadio avanzado.*

El cáncer de pulmón es una de las principales causas de muerte en todo el mundo. Alrededor del 80% de los enfermos con cáncer de pulmón tienen cáncer de células no pequeñas (CPCNP), en la mayoría de los casos, adenocarcinomas. La quimioterapia a base de platino prolonga la supervivencia y mejora la calidad de vida en los pacientes con CPCNP avanzado y metastásico. Sin embargo, dicha estrategia terapéutica se asocia, en el mejor de los casos, con índices de supervivencia global de 10 a 12 meses (mediana). Sin embargo, en dos estudios de fase II realizados en 2002 en Japón y en 2003 en los Estados Unidos, el inhibidor de la tirosina quinasa (TKI) del receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR) gefitinib se asoció con respuestas radiológicas objetivas y con mejora sintomática en los enfermos con CPCNP refractario a la quimioterapia. El estudio internacional aleatorizado *Iressa Survival Evaluation in Lung Cancer* (ISEL), sin embargo, no confirmó los beneficios del gefitinib, respecto del placebo, en términos de la supervivencia. Aun así, los subanálisis revelaron una mejor evolución entre los sujetos asiáticos tratados con gefitinib.

Los estudios aleatorizados y controlados posteriores, por su parte, revelaron que el gefitinib es equivalente en eficacia al docetaxel en los enfermos con CPCNP avanzado que han recibido tratamiento previo.

Actualmente se sabe que las mutaciones asociadas con activación del EGFR representan el mejor parámetro predictivo de respuesta a los EGFR TKI; dichas mutaciones son más frecuentes en los sujetos de origen asiático, en las mujeres y en los individuos no fumadores.

Diversos trabajos recientes compararon la eficacia de la quimioterapia basada en platino como terapia de primera línea en enfermos asiáticos con adenocarcinoma de pulmón, portadores de mutaciones de activación del EGFR. La mediana de la supervivencia global fue de 20 a 30 meses y similar en los diversos subgrupos de terapia. Sin embargo, los pacientes con mutaciones del EGFR tratados con EGFR TKI como primera opción terapéutica presentaron mejores índices de respuesta, supervivencia libre de progresión más prolongada y mejor calidad de vida en comparación con los individuos sometidos a quimioterapia. En función de estas observaciones, recientemente, la *American Society of Clinical Oncology* estableció la recomendación del rastreo de las mutaciones del EGFR, antes de indicar el tratamiento con EGFR TKI, en los enfermos con cáncer de pulmón avanzado, candidatos a recibir terapia biológica.

Sin embargo, señalan los autores, si bien es cierto que los enfermos con mutaciones del EGFR tienen probabilidades más altas de beneficiarse a partir del tratamiento inicial con gefitinib, este abordaje implica el rastreo genético de todos los pacientes con adenocarcinoma de pulmón, una estrategia que, sin duda, se asocia con consecuencias económicas muy importantes. En el presente modelo analítico de decisiones los autores determinaron la rentabilidad del rastreo genético y de la terapia de primera línea con gefitinib, seguida de quimioterapia en los enfermos con mutaciones del EGFR respecto de la quimioterapia seguida del mejor tratamiento de sostén en los pacientes sin dichas mutaciones. El abordaje se comparó con la modalidad terapéutica estándar que no incluye el rastreo genético y que consiste en la quimioterapia de primera línea y gefitinib, como tratamiento de segunda línea. Debido a que las mutaciones son muy frecuentes en la población asiática, los expertos trabajaron bajo la hipótesis de que el rastreo genético y el tratamiento con gefitinib serían una opción rentable en dicha población. Además, compararon el beneficio en términos de rentabilidad de la terapia de primera y segunda línea con gefitinib en un subgrupo de enfermos con mutaciones de activación en el EGFR. Este segundo análisis permitió establecer la relación entre costo y eficacia de la administración temprana de gefitinib, momento en el cual los efectos sobre la calidad de vida serían más importantes. Mediante análisis de sensibilidad se evaluaron distintos escenarios que incluyeron el tratamiento con pemetrexed, bevacizumab y cetuximab.

## Material y métodos

El modelo de simulación se creó con el programa *TreeAge Pro*® 2009 que permitió comparar la rentabilidad del rastreo genético respecto del abordaje sin estudio genético. En este último caso se asume que los enfermos reciben inicialmente quimioterapia; cuando se produce la progresión, son tratados con gefitinib y, finalmente, con medidas paliativas (mejor asistencia de apoyo [MAA]).

Cuando se efectuó rastreo genético, se asumió que el 60% de los enfermos presenta mutaciones del EGFR, tal como lo

sugirió el IPASS. Los pacientes portadores de mutaciones de activación recibieron gefitinib como terapia de primera línea, quimioterapia como segunda opción terapéutica y MAA cuando la enfermedad progresó, mientras que los enfermos con estudio genético negativo fueron sometidos en primer lugar con quimioterapia, seguida de MAA. Debido a que los tratamientos de tercera o cuarta línea serían indicados con la misma frecuencia en ambos grupos, los costos asociados con estos no se tuvieron en cuenta en los modelos finales.

La duración de cada rama de tratamiento se basó en los resultados de tres estudios clínicos. Los años de vida ajustados por calidad (AVAC) se estimaron a partir de los datos disponibles en la literatura, con ajuste según los índices de complicaciones—diarrea, fatiga, neutropenia febril, pérdida del cabello, náuseas y vómitos, neutropenia y exantema—comunicados en los mismos tres trabajos. Los costos se estimaron con los datos de tres centros oncológicos de Singapur: *Tan Tock Seng Hospital*; *Johns Hopkins Singapore International Medical Centre* y el *National Cancer Centre Singapore*. En los modelos se incluyeron los costos para 2010 en dólares de Singapur (SGD) asociados con la quimioterapia (gemcitabina y carboplatino); el gefitinib; los estudios de laboratorio, las consultas médicas y el tratamiento de las complicaciones. Se realizaron diversos análisis de sensibilidad y se calcularon los cocientes incrementales de rentabilidad (CIR) del gefitinib respecto del tratamiento sin gefitinib, en los pacientes con mutaciones del EGFR y en los enfermos sin dichas mutaciones.

## Resultados

El análisis primario tuvo por objetivo establecer la rentabilidad del rastreo genético y de la terapia de primera línea con gefitinib, seguida de la quimioterapia de segunda línea en enfermos con mutaciones respecto de la quimioterapia seguida de MAA en los pacientes sin mutaciones. En el modelo, la primera estrategia fue la dominante, en comparación con la quimioterapia de primera línea, seguida de gefitinib en todos los enfermos, sin rastreo genético inicial ya que se asoció con un incremento de los AVAC de 0.04 y con una disminución de los costos de 2 400 SGD. El beneficio obedeció al hecho de que mediante esta estrategia se evitó la utilización del gefitinib en los enfermos sin mutaciones del EGFR.

Si bien el ahorro se generó por los pacientes con ausencia de mutaciones, el aumento de los AVAC se asoció con el estudio genético positivo ya que, de esta forma, es posible el tratamiento con gefitinib cuando la calidad de vida es relativamente favorable. De hecho, cuando se comparó el tratamiento de primera línea con gefitinib respecto de la quimioterapia como primera opción terapéutica en los enfermos con mutaciones de activación, los AVAC mejoraron en 0.06.

En los análisis de sensibilidad, cuando cada una de las 22 variables del modelo (relacionadas con los costos del tratamiento, con la duración de cada esquema de terapia y con los índices de utilidades en salud) se redujeron a la mitad o se duplicaron y cuando se modificaron los costos asociados con el rastreo genético, la estrategia que consiste en el estudio genético y en la administración de gefitinib en los enfermos portadores de mutaciones o de quimioterapia en los individuos sin mutaciones siguió siendo la dominante, en comparación con el abordaje convencional. La rentabilidad dependió de los umbrales establecidos por los diversos programas de salud.

Los resultados difieren para las poblaciones occidentales, en las cuales la prevalencia estimada de mutaciones del EGFR es de alrededor de 10%. De hecho, en la medida que la prevalencia de sujetos portadores de mutaciones aumenta, el ahorro potencial vinculado con la no administración



Información adicional en [www.siicsalud.com](http://www.siicsalud.com): otros autores, especialidades en que se clasifican, conflictos de interés, etc.

de gefitinib, en los enfermos con menor posibilidad de beneficiarse, disminuye.

En los modelos que contemplaron el agregado de pemetrexed como parte de la terapia basada en platino o como tratamiento de mantenimiento posterior a la quimioterapia inicial o la utilización de bevacizumab o de cetuximab en combinación con la quimioterapia se comprobaron aumentos de los costos y de los AVAC globales, pero los beneficios y costos incrementales asociados con el rastreo genético y el tratamiento con gefitinib no se modificaron. Como era de esperar, el gefitinib no fue rentable en los individuos sin mutaciones.

### Discusión

El objetivo principal del estudio fue establecer la rentabilidad del rastreo de mutaciones del EGFR y del tratamiento de primera línea con gefitinib, seguido de quimioterapia en los enfermos con mutaciones de activación y la quimioterapia seguida de MAA en los sujetos sin mutaciones, respecto del abordaje estándar que no incluye el estudio genético y que consiste en la quimioterapia en primer lugar y en la administración de gefitinib como segunda línea de tratamiento. Los resultados del estudio sugieren que el rastreo de las mutaciones del EGFR y la terapia dirigida en función de los hallazgos del rastreo genético representan la estrategia dominante. Las ventajas obedecen a la ganancia en AVAC en el grupo de pacientes con mutaciones, tratados en primera línea con gefitinib y principalmente a la falta de administración de gefitinib en los pacientes sin dichas mutaciones. El abordaje se torna cada vez más ventajoso en la medida que la proporción de pacientes con rastreo genético negativo aumenta; en este caso, los gastos se reducen considerablemente al no indicar gefitinib a un mayor porcentaje de individuos con escasas posibilidades de obtener beneficios a partir del tratamiento.

Los autores destacan que los costos se calcularon a partir de tres instituciones de Singapur que brindan asistencia a aproximadamente el 60% de los pacientes con cáncer en el país; sin embargo, podrían no ser aplicables a otros ámbitos. Por su parte se incluyeron diversas estimaciones para los valores de calidad de vida, por ejemplo costos más bajos para el gefitinib respecto de la quimioterapia por la menor incidencia de efectos adversos y por la administración por vía oral, en el primer caso. Indudablemente, añaden los autores, en caso de que las hipótesis sean incorrectas, las estimaciones de los CIR estarían sujetas a sesgo.

El tratamiento convencional del adenocarcinoma de pulmón se ha modificado considerablemente en los últimos años, esencialmente por la introducción del pemetrexed, el bevacizumab y el cetuximab como agentes de primera línea y por la utilización del pemetrexed como terapia de mantenimiento, después de la quimioterapia inicial. Aun así, los resultados del modelo que consiste en el rastreo genético y en la terapia dirigida con gefitinib no se modificaron. Asimismo, en el estudio, los autores asumieron que el gefitinib no es útil en los enfermos que no presentan mutaciones del EGFR, a partir de los resultados del estudio ISEL. Cabe destacar, sin embargo, que dichas observaciones posteriormente fueron cuestionadas fundamentalmente sobre la base de los hallazgos de dos trabajos que sugirieron que el gefitinib es equivalente en eficacia a la quimioterapia de segunda línea, en poblaciones no seleccionadas de enfermos.

En el presente estudio, el rastreo genético se realizó con el equipo ARMS®. En el IPASS, el índice de respuesta en los pacientes sin mutaciones fue de 1.1%, en comparación con 25.9% en el *First-Signal Study*, que aplicó secuenciación directa, un procedimiento asociado con una sensibilidad más baja que el ARMS®. Sin duda, el índice elevado de

falsos negativos tiene consecuencias importantes, y en cualquier contexto es recomendable la utilización de ensayos más sensibles. Los resultados tampoco serían aplicables a otros EGFR TKI, entre ellos el erlotinib. De hecho, diversos estudios sugirieron que este fármaco mejora la supervivencia de los enfermos que no presentan mutaciones del EGFR, luego de la quimioterapia y en el contexto del tratamiento de mantenimiento. Los estudios futuros sin duda serán de gran ayuda para establecer conclusiones firmes al respecto. Mientras tanto, el abordaje que consiste en el rastreo genético de mutaciones del EGFR y en la terapia dirigida con gefitinib sería el más rentable en un momento en el cual las prioridades médicas y de salud pública consisten en alcanzar el equilibrio más favorable en términos de costos y beneficios, concluyen los especialistas.

 Información adicional en [www.sicis.com/dato/resiic.php/130952](http://www.sicis.com/dato/resiic.php/130952)

### 3 - El Agregado de Bevacizumab a la Quimioterapia Neoadyuvante en el Cáncer de Mama

*Bear H, Tang G, Wolmark N y colaboradores*

Virginia Commonwealth University, Richmond, EE.UU.

*[Bevacizumab Added to Neoadjuvant Chemotherapy for Breast Cancer]*

**New England Journal of Medicine** 366(4):310-320, Ene 2012

*El agregado de bevacizumab a la quimioterapia neoadyuvante para el cáncer de mama aumentaría significativamente las tasas de respuesta patológica completa en mama.*

La quimioterapia (QT) neoadyuvante se convirtió en una alternativa válida a la adyuvante en el tratamiento del cáncer de mama (CM) operable, ya que permite aumentar las tasas de cirugías conservadoras y disminuir la necesidad de disección axilar completa. También puede emplearse para evaluar terapias que mejoren las tasas de respuesta y, así, los resultados finales en los pacientes tratados, aunque esto no equivalga a mejorar la supervivencia. Los resultados del *National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project B-27*, referido a terapias neoadyuvantes, coinciden con otros ensayos previos referidos a tratamientos adyuvantes, en términos de mejora de resultados con el agregado de taxanos. Para la investigación de agentes o esquemas que deberían evaluarse en estudios clínicos, una estrategia más adecuada que el uso de estudios efectuados en pacientes con enfermedad metastásica podría ser el análisis de las respuestas en pacientes no expuestos previamente a tratamientos sistémicos. De hecho, en el contexto de las terapias neoadyuvantes se pueden tomar tejidos que, a su vez, pueden usarse para identificar predictores de respuesta al tratamiento y sugerir el diseño de nuevos trabajos.

El bevacizumab, un anticuerpo monoclonal contra el factor de crecimiento del endotelio vascular A, y los antimetabolitos capecitabina y gemcitabina mostraron mejores resultados en combinación con taxanos en pacientes con CM metastásico. Además, en diversos estudios prospectivos y aleatorizados, el agregado de bevacizumab aumentó la supervivencia libre de enfermedad y las tasas de respuesta, pero no las de supervivencia general. Por su parte, el agregado de capecitabina a docetaxel y el de gemcitabina a paclitaxel, en pacientes con CM localmente avanzado o metastásico,



mejoró las tasas de respuesta y prolongó significativamente el intervalo hasta la progresión y la supervivencia general.

En este contexto, los autores analizaron si el agregado de capecitabina o gemcitabina a docetaxel, seguido de doxorubicina y ciclofosfamida, mejora los resultados en pacientes con CM operable, negativo para el receptor 2 del factor de crecimiento epidérmico (HER2), y estudiaron los efectos del agregado de bevacizumab a estos esquemas de QT neoadyuvante.

## Métodos

Para el presente estudio se seleccionaron mujeres con CM negativo para HER2, con tumoración palpable  $\geq 2$  cm de diámetro y estadio T1c a T3, N0 a N2a y M0. Otros criterios de inclusión fueron un estado funcional del *Eastern Cooperative Oncology Group* de 0 o 1 (0: paciente totalmente activo y capaz de realizar todas las actividades que efectuaba antes del diagnóstico; 1: paciente con restricciones ante actividad físicamente extenuante, pero capaz de realizar trabajos sedentarios o leves, como el cuidado de la casa o el trabajo de oficina) y una fracción de eyeción ventricular normal determinada mediante ventriculografía isotópica o ecocardiografía dentro de los 3 meses previos. Antes de la aleatorización se obtuvieron biopsias para efectuar estudios científicos correlativos.

Las participantes fueron aleatorizadas a uno de tres esquemas de QT neoadyuvante: en primer lugar, 4 ciclos de docetaxel en dosis de 100 mg/m<sup>2</sup> de superficie corporal, por vía intravenosa (IV), en el día 1 del ciclo, cada 3 semanas, seguidos de 4 ciclos de doxorubicina-ciclofosfamida en dosis de 60 mg y 600 mg/m<sup>2</sup> de superficie corporal, respectivamente, por vía IV, cada 3 semanas (grupo docetaxel); en segundo lugar, capecitabina en dosis de 825 mg/m<sup>2</sup> por vía oral dos veces al día, entre los días 1 y 14, agregada a docetaxel en dosis de 75 mg/m<sup>2</sup> por vía IV en el día 1, seguidos por doxorubicina-ciclofosfamida (grupo docetaxel-capecitabina) o, como tercera opción gemcitabina en dosis de 1 000 mg/m<sup>2</sup> por vía IV en los días 1 y 8, agregada a docetaxel en dosis de 75 mg/m<sup>2</sup>, por vía IV, en el día 1, seguidos de doxorubicina-ciclofosfamida (grupo docetaxel-gemcitabina). La mitad de las participantes también recibió bevacizumab en dosis de 15 mg/kg, por vía IV, cada 3 semanas, con cada uno de los 6 primeros ciclos de QT y 10 dosis adicionales cada 3 semanas, después de la cirugía. Este agente se interrumpió luego del sexto ciclo para permitir un reposo farmacológico previo a la cirugía y disminuir el riesgo de complicaciones quirúrgicas.

Las cirugías se realizaron después de la recuperación de la QT y las evaluaciones tumorales y cardíacas. En caso de haber recibido bevacizumab, la cirugía se realizó  $\geq 9$  semanas después de la última dosis. Si la QT se interrumpía precozmente, la intervención se efectuó  $\geq 4$  (preferiblemente,  $\geq 6$ ) semanas después de la última dosis. En los casos de reconstrucción mamaria, la expansión tisular o cualquier otro procedimiento quirúrgico se permitió sólo  $\geq 6$  semanas después de la última dosis de bevacizumab. En los casos de cirugías conservadoras se efectuó radioterapia ganglionar. Las pacientes con tumores positivos para receptores hormonales recibieron tratamiento endocrinológico durante  $\geq 5$  años.

El criterio principal de valoración fue la tasa de respuesta patológica completa en mama (TRPCM; ausencia de evidencia histológica o células tumorales invasivas), en tanto que los secundarios fueron la tasa de respuesta completa en mama y ganglios axilares y distintos del centinela; la tasa de respuesta clínica completa después del período de tratamiento basado en docetaxel y una vez completado el programa de QT secuencial; el porcentaje de pacientes con insuficiencia cardíaca clase III o IV según la clasificación de la *New York*

*Heart Association* y los efectos tóxicos cardíacos distintos de la insuficiencia cardíaca.

La progresión tumoral se definió como el avance de la enfermedad en localizaciones tratadas o no, la aparición de nuevas lesiones en la mama, los ganglios regionales o las localizaciones a distancia y la aparición de carcinoma inflamatorio en el examen clínico.

Las hipótesis planteadas fueron que el agregado de capecitabina o gemcitabina o bevacizumab mejoraría las tasas de respuesta patológica completa.

## Resultados

Se incluyeron 1 206 participantes entre el 5 de enero de 2005 y el 30 de junio de 2010. El 47% tenía nódulos clínicamente positivos, el 55% de los tumores estaba diferenciado de manera reducida y el 59% era positivo para receptores hormonales (estrógenos, progesterona o ambos). En 1 186 de las 1 206 participantes se analizó el criterio principal de valoración, es decir, la respuesta patológica completa en mama. Dos de las 1 186 mujeres presentaban enfermedad inoperable después de la QT. Luego de la aleatorización, otras 20 (1.7%) pacientes resultaron no elegibles. Así, los análisis secundarios se efectuaron en 1 166 pacientes elegibles.

El agregado de capecitabina o gemcitabina no aumentó las TRPCM ( $p = 0.26$ ) y los tres esquemas evaluados tampoco difirieron en cuanto a las TRPCM, en los ganglios o ambos (en mama: 32.7% con docetaxel, 29.7% con docetaxel-capecitabina y 31.8% con docetaxel-gemcitabina;  $p = 0.69$ ; en mama y ganglios: 25.8%, 23.2% y 26.9%, respectivamente;  $p = 0.51$ ). Los resultados fueron similares en las 1 166 pacientes elegibles ( $p = 0.76$  en mama y  $p = 0.53$  en mama y ganglios). Tampoco se observaron diferencias en función del tamaño tumoral, el estado de los ganglios, la positividad de los receptores, la edad o el grado tumoral.

Las respuestas clínicas se evaluaron en 1 155 pacientes después de completar los ciclos basados en docetaxel y en 1 163 participantes antes de la cirugía. En el primer caso, las tasas de respuesta clínica completa fueron similares en los tres grupos (36.6% con docetaxel, 32.3% con docetaxel-capecitabina y 40.2% con docetaxel-gemcitabina;  $p = 0.09$ ); lo mismo sucedió en el segundo caso, con tasas de 58.3%, 55.4% y 56%, en igual orden ( $p = 0.74$ ), y en las tasas de respuesta clínica parcial (46%, 43% y 50%).

El agregado de bevacizumab incrementó de manera significativa las TRPCM, de 28.2% a 34.5% ( $p = 0.02$ ), fundamentalmente en los tumores positivos para receptores hormonales (15.1% sin bevacizumab y 23.2% con este agente;  $p = 0.007$ , frente a 47.1% y 51.5% en el caso de los receptores hormonales negativos;  $p = 0.34$ ). Los efectos sobre las tasas de respuesta patológica completa en las 1 166 pacientes elegibles fueron similares ( $p = 0.02$  en la población general,  $p = 0.005$  en las participantes con tumores positivos para receptores hormonales y  $p = 0.29$  en aquellas tumores negativos). Las TRPCM aumentaron significativamente al agregar bevacizumab al esquema de docetaxel-capecitabina (36.1% frente a 23.5%;  $p = 0.009$ ) pero no al sumar docetaxel-gemcitabina (35.8% frente a 27.6%;  $p = 0.1$ ) ni cuando se incluyó docetaxel solo (31.6% frente a 33.7%;  $p = 0.75$ ). La negatividad para los receptores hormonales, los tumores de alto grado y los de menor tamaño se asociaron con mayores TRPCM.

Si bien hubo más respuesta patológica completa en mama y ganglios con el agregado de bevacizumab, la diferencia no fue significativa en la población general, pero sí en los tumores positivos para receptores hormonales (11.1% frente a 16.8%;  $p = 0.03$ ). Los resultados en las pacientes elegibles fueron similares.

Las tasas de respuesta clínica completa también aumentaron con el agregado de bevacizumab (51.7% en las participantes que no recibieron frente a 61.5% en las mujeres tratadas con este fármaco;  $p < 0.001$ ). El efecto de bevacizumab sobre la respuesta clínica fue similar al observado sobre la respuesta patológica, y éste fue más notable en los casos positivos para receptores hormonales (50.7% sin bevacizumab frente a 62.2% con éste;  $p = 0.003$ ) respecto de los casos negativos ( $p = 0.14$ ).

El 83% de las pacientes no tratadas con bevacizumab, frente al 78% de aquellas que sí lo recibieron, completaron la QT planeada previa a la cirugía. El agregado de capecitabina o gemcitabina aumentó las tasas de efectos tóxicos. En el grupo de docetaxel-capecitabina ese aumento correspondió fundamentalmente al síndrome mano-pie de grado 2 y 3 y, en el grupo con docetaxel-gemcitabina, a la neutropenia.

El agregado de bevacizumab a la QT también incrementó los efectos tóxicos, especialmente la hipertensión, la mucositis y el síndrome mano-pie. En 8 pacientes (1.3%) del grupo tratado con bevacizumab y en una (0.2%) de las que no recibieron este fármaco se observó disfunción ventricular izquierda de grado 3 o 4 (el único caso de grado 4 se asoció con bevacizumab); la mayoría de los casos fue de grado 2 (11 casos en el grupo de bevacizumab y un caso en el grupo no tratado con este agente).

Las tasas de complicaciones de heridas en las tratadas con bevacizumab fueron bajas, pero significativamente más altas que en quienes no lo recibieron.

## Discusión

En el presente estudio no se obtuvieron beneficios en las tasas de respuesta patológica o clínica con el agregado de capecitabina o gemcitabina al esquema de antraciclinas-taxanos. Estos hallazgos se corresponden con los resultados de otros estudios sobre terapia adyuvante con estos fármacos y confirman la hipótesis de que los ensayos de tratamiento neoadyuvantes son más útiles para predecir los beneficios que aquellos que evalúan pacientes con metástasis. El agregado de bevacizumab aumentó de manera modesta las TRPCM, pero no en mama y ganglios, lo que implicaría una menor eficacia de este agente. Además, su uso se asoció con más efectos tóxicos. La disfunción ventricular izquierda es otro motivo de preocupación, por lo que en las pacientes que reciben este fármaco como adyuvante debe controlarse la función ventricular, incluso a largo plazo.

El mayor beneficio de bevacizumab se verificó en los tumores positivos para receptores hormonales, a diferencia de lo señalado en otro estudio, discrepancia que puede deberse a cuestiones metodológicas. Los beneficios también tendieron a detectarse más en los tumores de mayor grado. Estos hallazgos son promisorios, señalan los autores, ya que los tumores positivos para receptores hormonales suelen tener bajas tasas de respuesta patológica completa con la QT. El agregado del antimetabolito (capecitabina o gemcitabina) en dos tercios de los pacientes, con la reducción concomitante de la dosis de docetaxel, podría explicar la falta de proporción en el efecto del agregado de bevacizumab en los grupos de docetaxel-capecitabina o docetaxel-gemcitabina. La discordancia de estos efectos con lo verificado en otros estudios pone en duda que estos beneficios resulten clínicamente significativos en las pacientes. Sin embargo, los grupos aleatorizados a bevacizumab en el presente trabajo recibieron el fármaco también después de la cirugía.

Por otro lado, los investigadores destacan que haber tomado muestras tisulares en todas las participantes permitirá investigar marcadores moleculares que podrán usarse para identificar las pacientes con más posibilidades de obtener beneficios con el uso de bevacizumab.

## 4 - Reducción del Tamaño Tumoral Valorada con Resonancia Magnética Volumétrica en el Seguimiento a Largo Plazo de los Adenomas Hipofisarios no Funcionantes Sometidos a Radioterapia Estereotáctica no Fraccionada

Kopp C, Theodorou M, Grosu A y colaboradores

Technische Universität München, Munich, Alemania

*[Tumor Shring Age Assessed by Volumetric MRI in Long-Term Follow-Up after Fractionated Stereotactic Radiotherapy of Nonfunctioning Pituitary Adenoma]*

International Journal of Radiation Oncology Biology Physics  
82(3):1262-1267, Mar 2012

*La resonancia magnética tridimensional con contraste con cortes de 1.6 mm es especialmente útil para determinar con precisión la reducción del tamaño de los adenomas hipofisarios no funcionantes, luego de la radioterapia estereotáctica fraccionada. La reducción del volumen del adenoma, después de la radioterapia, se correlacionó en forma inversa con el volumen tumoral inicial.*

Los adenomas hipofisarios no funcionantes (AHNF) son los tumores más comunes de la hipófisis; son lesiones benignas que surgen en el lóbulo anterior de la glándula. Los trastornos visuales y la insuficiencia hipofisaria son manifestaciones clínicas frecuentes asociadas con los AHNF. Con excepción de los prolactinomas, que suelen responder al tratamiento médico, la cirugía representa la opción terapéutica de primera línea para los AHNF y para los tumores funcionantes. Sin embargo, señalan los autores, la extirpación completa a menudo no es posible como consecuencia de la extensión del tumor en el seno cavernoso o en la duramadre. En los pacientes con enfermedad residual o recurrente luego de la cirugía suele estar indicada la radioterapia. Dicho abordaje se asocia con una excelente evolución, con índices de control tumoral de hasta un 99% a los 5 años y de 91% a los 10 años.

La radioterapia estereotáctica permite administrar dosis elevadas de radiación en el tumor y preservar los tejidos circundantes. La radioterapia estereotáctica en una única fracción se utiliza en pacientes seleccionados, mientras que la radioterapia estereotáctica fraccionada (REF) puede utilizarse, independientemente del tamaño del tumor y de la proximidad con el aparato óptico. En los pacientes con AHNF, el principal objetivo del tratamiento a largo plazo es evitar el crecimiento tumoral, con preservación de la función glandular y oftálmica.

Según los hallazgos de diversos estudios, los índices de hipopituitarismo son del 5% al 29%. El agravamiento de los síntomas preexistentes puede obedecer a la compresión del tumor sobre las estructuras adyacentes (tallo hipofisario y estructuras ópticas) o a la radioterapia; la causa precisa a menudo es difícil de precisar. En este contexto, la valoración del volumen tumoral durante el seguimiento, especialmente mediante resonancia magnética nuclear (RMN), tiene una importancia decisiva ya que permite conocer la respuesta radiológica del tumor. Los índices de respuesta radiológica luego de la radioterapia de la hipófisis son del 86% al 98%, según el momento en el que se realiza la determinación y la definición de la respuesta.

Habitualmente, la regresión radiológica de los tumores sólidos se establece sobre la base de los *Response Evaluation Criteria in Solid Tumours* (RECIST); sin embargo, señalan los expertos, para los tumores benignos no se dispone de criterios específicos. En un estudio reciente que analizó la evolución de la REF en pacientes con adenomas hipofisarios resistentes

al tratamiento convencional, los investigadores aplicaron tres diámetros ortogonales para la medición del volumen de los tumores a partir de la RMN. En el caso de tumores multilobulados se utilizó el diámetro más largo, en una dimensión. Ninguno de los criterios aplicados, sin embargo, es suficiente para la evaluación de los tumores irregulares, señalan los expertos. Por este motivo, en la presente investigación se valoró cuantitativamente la reducción de los adenomas hipofisarios, luego de la REF, mediante RMN tridimensional (RMN 3D). La valoración de la respuesta tumoral radiológica sería fundamental en los AHNF, mientras que en los adenomas funcionales, la determinación de los niveles hormonales representa el principal criterio para evaluar la respuesta.

### Pacientes y métodos

El estudio abarcó 16 pacientes (9 hombres) de 57 años en promedio, sometidos a REF por AHNF entre 2000 y 2008. Todos los enfermos habían sido sometidos a cirugía; 8 pacientes presentaron enfermedad residual y otros 8, enfermedad recurrente. En 8 sujetos se había realizado una única intervención quirúrgica antes de la radioterapia (7 con abordaje transesfenoidal y uno, con craneotomía osteoplástica); los restantes enfermos fueron sometidos a más de un procedimiento quirúrgico. La dosis promedio de la radioterapia fue de 49.4 Gy; 13 pacientes recibieron 50.4 Gy y 3 enfermos fueron tratados con 45 Gy. La mediana del seguimiento fue de 63 meses (28 a 100 meses).

La RMN se utilizó para la planificación de la radioterapia y para evaluar el control tumoral en el curso del tiempo. Se obtuvieron imágenes ponderadas en T1 luego de la administración de gadolinio y ácido dietileno-triamino-penta-acético en dosis de 0.1 mmol/kg. Se efectuaron cortes de 1.6 mm de espesor, entre el foramen magno y el vértice, perpendiculares al campo magnético principal. Sobre la base de las imágenes ponderadas en T1 se calculó el volumen tumoral global (VTG) sin el agregado de los márgenes de seguridad. Los bordes de las lesiones se delinearón en cada corte de la RMN, previa y posterior a la radioterapia. Los volúmenes se calcularon en forma computarizada.

Para todos los enfermos se revisaron los informes radiológicos desde el inicio de la radioterapia; durante los primeros dos años, la RMN se realizó cada 6 meses; posteriormente los controles fueron anuales. Si bien no se aplicó un protocolo estandarizado se utilizaron las imágenes ponderadas en T1 en al menos dos planos. Se establecieron tres grupos evolutivos: enfermedad estable, en ausencia de reducción del VGT; enfermedad progresiva, cuando se constató crecimiento tumoral y remisión parcial cuando el tamaño del tumor se redujo. El análisis estadístico se realizó con pruebas de Wilcoxon.

### Resultados

Ningún enfermo tuvo progresión del adenoma hipofisario. Todos los pacientes fueron sometidos a REF con una dosis promedio de 49.4 Gy. Antes de la REF, el volumen tumoral promedio de los 16 AHNF fue de 7.4 ml. En todos se comprobó una reducción de por lo menos 0.9 ml. Luego de una mediana de seguimiento de 63 meses, la disminución absoluta del volumen fue de 3.8 ml en promedio (0.9 ml a 12.4 ml), con una reducción relativa (respecto del volumen previo a la REF) de 51% (22% a 95%;  $p < 0.001$ ).

Se constató una correlación entre el tiempo que transcurrió luego de la REF y la magnitud de la reducción relativa del tumor ( $p = 0.039$ ). La primera disminución se comprobó a los 28 meses de la radioterapia. Todos los enfermos presentaron una reducción relativa del tamaño tumoral de por lo menos 22%. La disminución tumoral promedio fue de 26%, 47% y

62% a  $\leq 36$ , 36 a 72 meses y más de 72 meses, luego de la REF ( $p = 0.106$ ).

La reducción del volumen del adenoma, después de la REF, se correlacionó en forma inversa con el VTG inicial ( $p = 0.001$ ); en cambio, la edad, el sexo y el número de intervenciones antes de la REF no influyeron en la evolución de los tumores.

En el 31% de los enfermos, los informes de la RMN revelaron una disminución del tamaño (remisión parcial). En los 11 enfermos restantes (69%), el tamaño de los AHNF no se modificó. La RMN 3D con contraste mostró una disminución del volumen en el 100% de los casos.

### Discusión

En los pacientes con adenomas hipofisarios se recomienda la radioterapia luego de la resección quirúrgica con el objetivo de controlar el crecimiento tumoral. En la presente investigación, los autores analizaron la reducción del tamaño de los AHNF después de la REF mediante RMN volumétrica; los resultados de los diversos estudios son difíciles de comparar por los distintos criterios aplicados para definir la disminución del volumen tumoral. La serie presentada en esta ocasión abarcó 16 enfermos seguidos durante una mediana de 63 meses; todos los pacientes habían sido sometidos a cirugía, en al menos una oportunidad. Los hallazgos sugieren que la REF es un abordaje terapéutico eficaz en los sujetos con AHNF; de hecho, a lo largo del seguimiento no se comprobaron recurrencias. Por su parte, se comprobó una reducción relativa promedio de 51% del volumen tumoral, luego del tratamiento. En una investigación previa en pacientes sometidos a radiocirugía con cuchillo de rayos gamma, luego de una observación promedio de 36 meses, se comprobó una disminución del 41% y el 77% de las lesiones presentó una reducción de por lo menos un 25%.

Mediante la RMN convencional a menudo es difícil establecer con precisión el tamaño o el volumen de la lesión. Los autores señalan que en la mayoría de los trabajos, el volumen tumoral se estimó a partir del diámetro mayor o con la fórmula de Lundin. En cambio, en el presente estudio se utilizó un protocolo estandarizado de RMN 3D con contraste, con la obtención de imágenes ponderadas en T1; los cortes de 1.6 mm minimizaron los errores en el cálculo volumétrico. Por primera vez se realizó un seguimiento de los adenomas hipofisarios sometidos a radioterapia estereotáctica. Se encontró una correlación entre el tiempo transcurrido luego de la REF y la reducción relativa del tumor, tal como refirieron con anterioridad otros grupos. Posiblemente, señalan los expertos, la disminución progresiva del volumen de las lesiones en el curso del tiempo tenga que ver con el daño que la radiación ejerce sobre el ADN; en este contexto, la disminución celular sólo sería notable en los ciclos posteriores de división celular. En los tumores de crecimiento lento, por ejemplo en los adenomas hipofisarios, los efectos citotóxicos de la radioterapia se observarían incluso más tardíamente. La vasculopatía también participaría en la reducción del volumen tumoral luego de la REF.

Los AHNF tienden a recidivar mucho tiempo después del tratamiento; las recurrencias habitualmente son asintomáticas de modo tal que el control con estudios de imágenes es decisivo. A pesar de ello todavía no se establecieron los intervalos óptimos para la repetición de la RMN. La mayoría de los enfermos evaluados en esta ocasión fueron controlados entre 28 y 72 meses después de la radioterapia; en algunos de ellos el intervalo fue de 100 meses, una ventaja indudable en este sentido. La reducción relativa del volumen tumoral fue de 26%, 47% y 62% a los  $\leq 36$ , 36 a 72 y  $> 72$  meses, respectivamente, luego de la radioterapia. Los resultados sugieren que la disminución del volumen de las lesiones puede ocurrir incluso a los 6 años de terminada la radioterapia.

Se comprobó una discordancia entre los resultados obtenidos con la RMN volumétrica y los informes diagnósticos de la RMN. De hecho, es posible que algunos cambios sutiles en el diámetro de los tumores se reflejen en modificaciones volumétricas importantes. Por lo tanto, la RMN 3D con contraste sería más sensible para detectar cambios en el tamaño de los tumores y podría ser, así, el procedimiento de elección para el seguimiento de los AHNF tratados con REF ya que brindaría información adicional a la que se obtiene con los estudios convencionales utilizados para determinar la respuesta radiológica. En el presente estudio se comprobó una reducción del volumen en todos los adenomas, lo cual representa una respuesta radiológica del 100%, concluyen los expertos.



+ Información adicional en  
www.siicsalud.com/dato/resiic.php/128821

## 5 - Cánceres de Origen Desconocido: Recomendaciones de la ESMO para la Práctica Clínica para el Diagnóstico, Tratamiento y Seguimiento

Fizazi K, Greco F, Pavidis N, Pentheroudakis G

Institut Gustave Roussy, Villejuif, Francia; Centennial Medical Center, Nashville, EE.UU.; University of Ioannina, Ioannina, Grecia

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

Annals of Oncology 22(S6):64-68, Sep 2011

*En el abordaje de los pacientes con cánceres de origen desconocido es importante descartar la presencia de tumores potencialmente curables, como por ejemplo los tumores germinales extragonadales.*

Los cánceres de origen desconocido (COD) representan un grupo heterogéneo de tumores metastásicos en los cuales las investigaciones diagnósticas habituales no logran identificar la neoplasia primaria. Esta situación constituye un 3% a un 5% de todas las neoplasias malignas. La información actual sugiere que la diseminación tumoral puede producirse en ausencia de crecimiento de tumor primario, debido a la agresividad metastásica de las células cancerosas o de la transformación maligna de células circulantes mediante la inducción de oncogenes en el estroma metastásico.

### Diagnóstico

El diagnóstico en estos casos requiere estudios histopatológicos, mediante los cuales los tumores se clasifican como sigue: adenocarcinomas bien diferenciados, carcinomas escasamente diferenciados (incluidos los adenocarcinomas escasamente diferenciados), carcinomas de células escamosas, y neoplasias indiferenciadas, carcinomas con diferenciación neuroendocrina.

En pos de poder identificar el tejido original y la posibilidad de quimiosensibilidad y neoplasias potencialmente curables, como los linfomas o tumores de células germinales, se utilizan las técnicas de inmunohistoquímica. En el caso de un carcinoma o un adenocarcinoma, se determinará la presencia del antígeno prostático específico (APE) en los hombres o de receptores de estrógenos y progesterona en las mujeres, especialmente si hay ganglios axilares metastásicos. Las tinciones para las queratinas CK7 y CK20 pueden orientar hacia el tumor primario, y las tinciones para cromogranina A y sinaptofisina orientan hacia la diferenciación neuroendocrina.

Otra herramienta útil en el estudio de estos casos es la identificación de los perfiles de expresión genética. Sin embargo, cabe recordar que los beneficios de identificar y tratar el tumor primario no están firmemente demostrados en estos pacientes.

### Estadificación y evaluación del riesgo

Los COD son, por definición, cánceres metastásicos, por lo que conllevan de por sí un mal pronóstico. Sin embargo, una minoría de personas con COD podrían beneficiarse de un tratamiento dirigido.

En primer lugar se recomienda un examen físico detallado, que incluya el examen de cabeza y cuello, rectal, pelviano y mamario, pruebas básicas de laboratorio y una tomografía computarizada (TC) de tórax, abdomen y pelvis.

Los estudios endoscópicos se solicitarán en presencia de signos, síntomas o resultados de pruebas de laboratorio. Se sugiere la determinación de los niveles de alfa-fetoproteína (AFP), gonadotropina coriónica humana (hCG), cromogranina A y APE en pacientes de sexo masculino para excluir la presencia de tumores germinales extragonadales, neuroendocrinos o cánceres de próstata, pasibles de tratamiento hormonal.

De acuerdo con criterios clínicos y anatomopatológicos se han descrito dos subgrupos de pacientes con COD. Uno minoritario (15% a 20%), que pertenece a una categoría clínico-patológica de mejor pronóstico; estos pacientes portan tumores quimiosensibles y potencialmente curables, que podrían experimentar beneficios de largo plazo con el tratamiento adecuado y multidisciplinario.

El otro subgrupo (80% a 85%) presenta sólo moderada sensibilidad al tratamiento y la mediana de supervivencia global es < 1 año (6 a 10 meses). Los pacientes con COD pueden clasificarse también según su estado funcional y los niveles de lactato deshidrogenasa (LDH); aquellos con un estado funcional de 0 a 1 y niveles normales de LDH tienen una expectativa de vida de 1 año, y aquellos con estado funcional menos favorable o niveles elevados de LDH, en cambio, tienen una expectativa de alrededor de 4 meses.

La tomografía con emisión de positrones con desoxifluoroglucosa (PET-FDG) puede resultar de utilidad en el estudio de pacientes con COD, especialmente en los casos de adenopatías cervicales y metástasis única.

### Tratamiento

El tratamiento deberá definirse en función de las características de cada caso en particular, de acuerdo con el subgrupo pronóstico en que se encuentre el paciente. En los que corresponden al 10% a 15% con un grado de riesgo favorable, el tratamiento es similar al recibido por aquellos con metástasis de cánceres primarios identificados. El control de largo plazo de la enfermedad es parecido en el 30% al 60% de los casos, siempre y cuando la terapia indicada sea la óptima. Análisis retrospectivos de casos y controles respaldan que las características clínicas, la biología, la respuesta al tratamiento y los resultados en estos pacientes no difieren de los hallados en los que presentan metástasis con tumor primario identificado.

Los pacientes con COD con un grado de riesgo desfavorable tienen mal pronóstico pese al uso de diversas combinaciones de quimioterapia ensayadas en diversos estudios clínicos pequeños. Un metanálisis reciente no halló ninguna ventaja relacionada con cualquier esquema que incluyese sales de platino, taxanos o nuevos antineoplásicos (gemcitabina, alcaloides de la vinca o irinotecán). En un trabajo prospectivo de fase III con 198 pacientes se comparó la combinación de gemcitabina/irinotecán con la de paclitaxel/carboplatino/etopósido oral, y se observó que el primer esquema se asoció con una



toxicidad significativamente menor y con supervivencias similares. Por otro lado, un estudio aleatorizado de fase II no demostró que la relación eficacia/toxicidad del esquema con cisplatino/gemcitabina fuese mejor que la de cisplatino/irinotecán.

Los objetivos realistas para con estos pacientes son una modesta prolongación de la supervivencia y el alivio sintomático para conservar una calidad de vida aceptable, por lo que deberían preferirse los esquemas asociados con menores tasas de toxicidad.

Aún es motivo de debate si deberían utilizarse terapias dirigidas en los pacientes con COD. Existen datos preliminares retrospectivos acerca de cierta utilidad de tratamientos dirigidos contra el cáncer colorrectal (Folfox o Folfiri) en pacientes con perfiles inmunohistoquímicos o moleculares compatibles con dicha neoplasia, aunque estos resultados corresponden a una escasa cantidad de sujetos y se necesita validación prospectiva para corroborarlos, mediante estudios más extensos.

### Evaluación de la respuesta terapéutica

Las evaluaciones de la respuesta terapéutica se recomiendan luego de dos o tres ciclos de quimioterapia mediante pruebas adecuadas a cada caso. El aspecto referido a la calidad de vida es fundamental en los pacientes con COD de mal pronóstico, en quienes no se justifica el uso de tratamientos con toxicidad excesiva.

No hay datos que respalden el seguimiento de pacientes asintomáticos, y se definirán las estrategias a seguir en forma individual.

 + Información adicional en  
www.siicsalud.com/dato/resiic.php/126251

## 6 - El Desafío del Diagnóstico y el Análisis Predictivo del Carcinoma de Pulmón de Células no Pequeñas en Muestras Reducidas. Abordaje Práctico de un Grupo de Trabajo

Thunnissen E, Kerr K, Laenger F y colaboradores

VU University Medical Center, Amsterdam, Países Bajos

[The Challenge of NSCLC Diagnosis and Predictive Analysis on Small Samples. Practical Approach of a Working Group]

Lung Cancer 76(1):1-18, Abr 2012

*Se postulan los métodos diagnósticos y los recursos de histología e inmunohistoquímica tendientes a optimizar el diagnóstico diferencial entre los diversos subtipos del carcinoma de pulmón de células no pequeñas a partir de biopsias de pequeño tamaño o de muestras de citología.*

Durante décadas, la división entre carcinomas de pulmón de células pequeñas y de células no pequeñas (CPCNP) fue suficiente para el abordaje de estos enfermos. Sin embargo, la aparición de nuevas alternativas terapéuticas para los subtipos de CPCNP ha motivado la subtipificación histológica, en especial para diferenciar los carcinomas escamosos de aquellos que no lo son, como los adenocarcinomas y los carcinomas de células grandes. Mientras que en recientes estudios de fase III se ha demostrado la superioridad del uso de pemetrexed en los adenocarcinomas y carcinomas de células grandes en comparación con los carcinomas escamosos, las normativas internacionales recomiendan evitar el uso de bevacizumab en sujetos con carcinomas escamosos

por motivos de seguridad. Asimismo, la presencia de ciertas alteraciones genómicas (mutaciones del gen *EGFR*, reordenamiento del gen *Alk*) en algunos carcinomas no escamosos permite optar por los inhibidores de la tirosina quinasa (ITQ) como estrategias de elección. En consecuencia, se postula la necesidad de una distinción confiable entre los carcinomas escamosos y los carcinomas no escamosos.

La clasificación del cáncer de pulmón de la OMS aun se fundamenta en los criterios histológicos convencionales aplicados sobre las muestras obtenidas en un procedimiento quirúrgico. En este modelo, sólo se emplean recursos de inmunohistoquímica (IHQ) para demostrar la diferenciación de los carcinomas neuroendocrinos de células grandes. Por otra parte, los intentos para aplicar esta clasificación a las muestras de pequeñas biopsias o de citología han resultado poco precisos e incongruentes. Antes de la evaluación molecular, se señala la necesidad de confirmar el diagnóstico clínico de la neoplasia maligna y de efectuar la histotipificación del modo más específico posible. Sin embargo, hasta en el 40% de los casos no se logra establecer el subtipo de CPCNP por medio de las tinciones convencionales. En esos casos, se ha recomendado establecer el diagnóstico de CPCNP no específico. No obstante, se advierte que las nuevas opciones terapéuticas motivan la necesidad de refinar este diagnóstico. Se ha hecho hincapié en la modificación de la clasificación de los adenocarcinomas, con el uso de IHQ para definir el tipo más probable de CPCNP (carcinoma escamoso o adenocarcinoma) en pequeñas muestras. Mediante las recomendaciones actuales, se estima que el diagnóstico de CPCNP no específico puede reducirse a menos del 5% de todas las biopsias. En este contexto, se presenta una revisión de los aspectos prácticos para optimizar la utilidad del material tumoral disponible con fines diagnóstico en los pacientes con cáncer de pulmón.

### Obtención de muestras

El diagnóstico citohistológico exitoso del cáncer de pulmón depende, entre otros factores, de la correcta obtención de la muestra y el procesamiento del tejido. En muchos casos, se requieren técnicas invasivas, si bien no se dispone de normativas para facilitar el proceso diagnóstico.

En el caso de la citología exfoliativa, se cuenta con métodos como el lavado bronquial, el lavado broncoalveolar (BAL), el cepillado bronquial y el examen de esputo. A diferencia de otras técnicas, se dispone de normativas estandarizadas para la aplicación del BAL, el cual se utiliza especialmente para el diagnóstico de infecciones y enfermedades del intersticio pulmonar. El cepillado bronquial, por otra parte, resulta útil en el abordaje de aquellos tumores que se visualizan en la endoscopia. Se dispone además de métodos para la fijación del material obtenido con el cepillado, que se han asociado con mejores resultados en comparación con la observación directa. En relación con las muestras de esputo, no se recomiendan como método diagnóstico debido a su baja sensibilidad. De todos modos, se admite que las muestras repetidas incrementan su utilidad diagnóstica.

Asimismo, la citología por métodos de aspiración incluye la realización de punciones transbronquiales (PTB) no guiadas. Este recurso se asocia con alto rédito diagnóstico en los pacientes con anomalías bronquiales reconocibles en la endoscopia, con mayor énfasis en las lesiones con compresión extrínseca, infiltración de la submucosa o masas exofíticas. Del mismo modo, esta técnica se ha utilizado para la estadificación del mediastino en presencia de cáncer de pulmón. En otro orden, la ecografía endobronquial lineal constituye un recurso con altos índices de sensibilidad y especificidad para la confirmación de neoplasias malignas. En distintas publicaciones se ha citado que, incluso en sujetos con

ganglios menores de 1 cm en la tomografía computarizada, la indicación de ecografía endobronquial con PTB permite reconocer un porcentaje significativo de enfermos con estadio pN2/N3. Se advierte que la ecoendoscopia resulta especialmente apropiada para la toma de muestras en el mediastino posterior (con mayor valor predictivo que la tomografía computarizada) y los grupos ganglionares 4L, 7, 8 y 9 situados a nivel paraesofágico. La ecoendoscopia y la PTB con ecografía endobronquial lineal tienen características complementarias para un adecuado examen y toma de muestra de las adenopatías mediastínicas.

En este contexto, los expertos consideran que la mejor estrategia para incrementar el rédito de la broncoscopia es la combinación de distintos recursos, con cepillado bronquial o biopsia convencional en las lesiones centrales y PTB en presencia de probable infiltración de la mucosa. No se ha definido el número óptimo de tomas, pero se proponen tres a cuatro abordajes con aguja para cada lesión sospechosa. La biopsia transbronquial guiada mediante tomografía computarizada puede efectuarse en aquellas lesiones periféricas para mejorar el rédito diagnóstico.

### Estrategias patológicas

Los mejores métodos para la manipulación de las pequeñas muestras en sujetos con sospecha de cáncer de pulmón se fundamentan en la información clínica relevante. Estos datos incluyen el sitio de toma de la muestra, la determinación de la sospecha clínica (tumor primario o metástasis), el diagnóstico probable y los antecedentes relevantes (quirúrgico, oncológico, terapéutico), con especial énfasis en el tabaquismo. El modelo de evaluación comprende la confirmación de la neoplasia maligna, su tipificación histológica y la realización de pruebas moleculares predictivas (oncotipificación). En esta estrategia se destaca la necesidad de excluir el diagnóstico de tumores secundarios y la confirmación del subtipo histológico. A tal fin, tras la confirmación del diagnóstico de carcinoma, se procede a distinguir entre un carcinoma de células pequeñas o una variante de CPCNP mediante la morfología convencional. En caso de la necesidad de un diagnóstico diferencial, es posible recurrir a técnicas de IHQ (citoqueratinas, CD45, marcadores neuroendocrinos). Asimismo, los expertos destacan que, en la mayor parte de los casos, puede efectuarse el diagnóstico de adenocarcinomas y carcinomas escamosos mediante la morfología. En ausencia de criterios morfológicos convencionales, pueden instrumentarse recursos de IHQ.

Independientemente del método de obtención, se indica que las biopsias deben fijarse de modo inmediato. Del mismo modo, se recomienda un procesado apropiado de las muestras de citología y de los preparados de bloques celulares a partir de los coágulos formados en el líquido remanente de jeringas y pequeños fragmentos tisulares.

Entre las tinciones especiales que pueden efectuarse en los preparados sobresale el reconocimiento histoquímico de la presencia de mucina (tinciones de ácido peryódico de Schiff y *Alcian blue*). Estas tinciones, en asociación con la detección de los antígenos p63 y TTF-1 (factor tiroideo de transcripción tipo 1), se consideran el panel más adecuado para la tipificación de los CPCNP, con una precisión del 86%. Además, la IHQ se considera una técnica útil para la identificación directa de antígenos proteicos en las células neoplásicas. Entre los marcadores de mayor importancia se reconoce al TTF-1, asociado con un elevado valor diagnóstico para confirmar el diagnóstico de adenocarcinoma. Por otra parte, el antígeno p63 se ha definido como un biomarcador de carcinomas escamosos en distintos tejidos. En cambio, la participación de otros marcadores emergentes (napsina A, CK5/6, desmocolina 3) aún no se ha confirmada.

### Pruebas predictivas

De acuerdo con los investigadores, los biomarcadores útiles con fines terapéuticos en sujetos con CPCNP comprenden la IHQ, los análisis de mutaciones del ADN y la hibridación *in situ* (FISH). Dado que cada nueva manipulación y sección de los preparados fijados en parafina se asocia con una pérdida adicional de tejido, se recomienda una preparación estandarizada para el enfoque de las biopsias. No se dispone de un protocolo único de elección, sino que cada institución debería adaptar sus normativas en función de los procedimientos locales. Del mismo modo, no se ha definido un procedimiento convencional único para efectuar el reconocimiento de mutaciones, por lo cual se remarca la necesidad de efectuar pruebas rigurosas de control de calidad en cada laboratorio. En este contexto, las técnicas de extracción del ADN se consideran de gran relevancia. Entre los métodos moleculares se cita que, a pesar de que la secuenciación directa del ADN se ha considerado históricamente el método de elección para la detección de mutaciones puntuales, inserciones y deleciones, se requiere de al menos un 40% a 50% de células neoplásicas en la muestra. Se han propuesto nuevos recursos para la detección de múltiples mutaciones de modo simultáneo o para el análisis molecular a partir de un pequeño número de células, pero no se dispone de consensos obtenidos de estudios de validación a gran escala.

Se reconoce que la detección de las mutaciones de activación del gen *EGFR* constituye el mejor marcador predictivo para la utilización de ITQ en sujetos con CPCNP. Las deleciones del exón 19 y la mutación puntual L858R en el exón 21 son las variantes más frecuentes y se asocian con una probabilidad de respuesta a los ITQ del orden del 70%. Se advierte la presencia de sesgos de selección en los pacientes que formaron parte de los estudios sobre prevalencia de mutaciones del gen *EGFR* (mujeres, etnia asiática, pacientes no fumadores). Por otra parte, los informes iniciales acerca de la heterogeneidad de las mutaciones del gen *EGFR* dentro del tumor primario o entre el tumor primitivo y las metástasis no han sido confirmados. Asimismo, se admite que en los pacientes que evolucionan con resistencia a los ITQ, se reconocen otros cambios moleculares como la mutación T790M y la amplificación y mutaciones en el gen *PIK3CA*, entre otros.

Los expertos recuerdan que la presencia de mutaciones del gen *EGFR* en los adenocarcinomas alcanza el 10% a 18% en sujetos de raza blanca y 20% a 50% en cohortes de pacientes de etnia asiática. En los adenocarcinomas mucinosos de enfermos de raza blanca, estas mutaciones con muy poco frecuentes o no están presentes, mientras que se asocian con mayor prevalencia en pacientes de origen asiático. Asimismo, se dispone de información limitada acerca de la frecuencia de estas mutaciones en sujetos con carcinomas escamosos. Se cita que en los tejidos tumorales que resultan positivos para el marcador p63, pero con marcación negativa tanto para TTF-1 como para la tinción con mucina, la probabilidad de mutaciones del gen *EGFR* es menor, por lo cual no debería realizarse inicialmente la pesquisa de estas alteraciones en esos individuos.

En relación con otras alteraciones, se destacan las mutaciones en los genes *KRAS*, el reordenamiento del gen *EML4-ALK* y la potencial utilidad de los genes *Her 2*, *RAF*, *C-MET* y del factor de crecimiento similar a la insulina tipo 1 (IGF1R).

### Recomendaciones

Los datos acerca de los biomarcadores deben formar parte del informe patológico, con la identificación del enfermo y la fecha de obtención de la muestra. La información clínica

incluye el sitio de toma de la muestra, el tipo de material (citología, BTB o biopsia transtorácica), presunción (tumor primario o metástasis), requerimiento de pesquisa de mutaciones en el gen EGFR u otros biomarcadores, eventuales tratamientos previos y antecedentes de tabaquismo. Los datos sobre la manipulación comprenden la fecha de ingreso al laboratorio, las características de la muestra, el método de fijación y de extracción de ADN y las técnicas de reconocimiento de biomarcadores. En la evaluación microscópica se cita la proporción de células tumorales para la extracción de ADN, el uso eventual de técnicas de macrodissección o microdissección y los resultados de las pruebas moleculares efectuadas.

 Información adicional en  
www.siicsalud.com/dato/resic.php/130951

## 7 - Incidencia, Predictores, Costos y Resultados del Carcinoma de Células Renales luego del Trasplante Renal: Experiencia USRDS

Hurst F, Jindal R, Abbott K

Walter Reed Army Medical Center, Washington, EE.UU.; F Edward Hebert School of Medicine, Bethesda, EE.UU.;

[Incidencia, Predictores, Costos, and Outcome of Renal Cell Carcinoma after Kidney Transplantation: USRDS Experience]

Transplantation 90(8):898-904, Oct 2010

*Los factores asociados independientemente con carcinoma de células renales en los receptores de un trasplante renal son los quistes renales, los receptores de trasplante de 65 años o más, el sexo masculino, la raza afroamericana, la edad del donante mayor de 50 años, más de 4.6 años de diálisis antes del trasplante y el rechazo del órgano durante el primer año del trasplante.*

### Introducción

Se estima que los receptores de un trasplante renal en los Estados Unidos tienen un riesgo 15 veces superior de cáncer renal en los primeros tres años postrasplante en comparación con la población general estadounidense; así como un riesgo un 39% mayor con respecto a los candidatos a trasplante en lista de espera. Hay pocos estudios que hayan evaluado los factores de riesgo para carcinoma de células renales (CCR) luego del trasplante renal.

En una investigación previa en un centro único de trasplantes, el CCR fue más frecuente entre los pacientes de mayor edad, de sexo masculino y con enfermedad renal crónica adquirida (ERQA). Según las evidencias disponibles, la mayoría de las normas de práctica clínica no recomiendan la pesquisa de rutina de neoplasias uropeliales y carcinoma renal en receptores de un trasplante renal. Dados los pocos estudios realizados, los autores se propusieron evaluar, mediante el análisis retrospectivo de una cohorte de receptores de trasplante renal, la incidencia, los factores de riesgo, el pronóstico y los costos asociados con el diagnóstico de CCR luego del trasplante renal, con especial interés en la ERQA.

### Materiales y métodos

Se utilizó la base de datos USRDS (*United States Renal Data System*), con información demográfica y clínica de los pacientes con acceso al programa Medicare de enfermedad renal terminal de los Estados Unidos. Los participantes fueron los receptores de un trasplante renal entre el 1 de enero de

2000 y el 31 de julio de 2005; pero se excluyeron aquellos con CCR o nefrectomía antes del trasplante.

En el análisis univariado no ajustado se determinaron los factores asociados con CCR. Se aplicó el método de Kaplan-Meier para determinar el momento de aparición de CCR y se aplicó la regresión de Cox para determinar los factores asociados con CCR, con la inclusión en el modelo de las variables relacionadas independientemente con CCR en el análisis univariado.

### Resultados

Se identificaron 40 821 pacientes receptores de un trasplante renal, de los cuales en 368 se realizó el diagnóstico de CCR dentro de los tres años posteriores al trasplante. La incidencia de CCR a tres años postrasplante se estimó en 3.16 por 1 000 personas/año. Entre las personas con quistes renales antes del trasplante, la incidencia de CCR a tres años postrasplante fue de 9.29/1 000 personas/año (2.3%); mientras que para aquellas sin quistes antes del trasplante fue de 3.08/1 000 personas/año (0.7%). La incidencia de CCR fue de 4.2% en los pacientes con quistes postrasplante.

Los factores significativamente asociados con CCR en el análisis univariado fueron el sexo masculino, la raza afroamericana, la edad del donante, la edad del receptor mayor de 65 años, la presencia de quistes renales antes y después del trasplante, el mayor tiempo en diálisis previo al trasplante, el tipo de donante (vivo o cadavérico) y el rechazo del órgano durante el primer año del trasplante. La diabetes se asoció con un riesgo inferior de CCR y no se encontró relación con los agentes inmunosupresores específicos. La enfermedad renal poliquística autosómica dominante y el hábito de fumar no se asociaron con la aparición de CCR postrasplante. El análisis de Kaplan-Meier mostró un riesgo desproporcionadamente alto de CCR en los primeros 3 a 4 meses luego del trasplante en los pacientes con quistes renales antes del trasplante. La tasa de mortalidad en los individuos con quistes renales y CCR fue del 31% en comparación con un 15% en aquellos que no presentaron CCR. También, en los pacientes con quistes renales luego del trasplante, el diagnóstico de CCR se realizó dentro de los 6 meses de detectados los quistes. La incidencia de CCR fue de 6.2/1 000 personas/año entre las personas de 65 años o más y de 2.68/1 000 personas/año en los menores de esa edad.

En el análisis de regresión de Cox, los factores independientemente asociados con CCR fueron los quistes renales, los receptores de trasplante de 65 años o más, el sexo masculino, la raza afroamericana, la edad del donante superior a 50 años, más de 4.6 años de diálisis antes del trasplante y el rechazo del órgano durante el primer año del trasplante.

Los pacientes que presentaron CCR tuvieron mayores costos acumulativos que los que no lo presentaron; así como menor supervivencia. En la regresión de riesgo no proporcional de Cox, el CCR se asoció significativamente con un incremento de la mortalidad (*hazard ratio* ajustado [HRA] = 2.44;  $p < 0.001$ ). La mortalidad fue incluso superior en las personas con quistes renales pretrasplante (HRA = 3.68;  $p < 0.001$ ). Estos datos indican que la presencia de quistes renales antes del trasplante influyó sobre el pronóstico del CCR más que otros subgrupos. Entre las personas fallecidas, la principal causa de la muerte fue el cáncer, en el 16.1% de los casos, en comparación con el 4.6% de las fallecidas pero que no tuvieron diagnóstico de CCR ( $p < 0.001$ ).

### Discusión y conclusión

Según los autores, el hallazgo principal de su investigación fue la detección de un número desproporcionadamente

elevado de CCR entre las personas con quistes renales pretrasplante o postrasplante. Además de los quistes renales, el otro factor de riesgo más prevalente fue la edad avanzada del receptor (65 años o más), grupo que podría beneficiarse con el tamizaje. El sexo masculino y la raza afroamericana constituyen factores de riesgo establecidos de CCR en la población general y los hallazgos de esta investigación los confirman.

La duración prolongada de la diálisis también se relacionó con la incidencia de CCR. Este dato es esperable, dado que la diálisis prolongada predispone a la aparición de quistes y de ERQA. Otro factor de riesgo de CCR fue la edad del donante.

El rechazo del órgano dentro del primer año del trasplante se asoció con CCR; pero no se pudo implicar la participación de agentes inmunosupresores específicos.

El diagnóstico de CCR luego del trasplante renal se asoció con un riesgo aumentado de muerte, que fue superior en las personas con quistes renales antes del trasplante.

Los autores señalan que no puede excluirse un sesgo de vigilancia en la relación encontrada entre los quistes renales y el CCR, dado que los receptores de un trasplante son sometidos a pruebas diagnósticas más frecuentemente. Por ende, con los datos obtenidos no es posible determinar si hay un mayor riesgo de progresión de los quistes a CCR poco después del trasplante o si los hallazgos representan un artefacto por la vigilancia activa de estos pacientes.

En conclusión, el CCR luego del trasplante renal tiene muchos factores de riesgo en común con la población general. Los únicos factores de riesgo que predicen el riesgo de CCR después del trasplante y que se asocian con un peor pronóstico son los quistes renales pretrasplante y postrasplante. Los otros factores de riesgo asociados con el CCR luego del trasplante son la edad avanzada del receptor, el tiempo prolongado de diálisis antes del trasplante (más de 4.6 años), la edad del donante mayor de los 50 años y el rechazo del órgano durante el primer año del trasplante. Los factores de riesgo descritos en la población general que se confirmaron en esta investigación fueron el sexo masculino y la raza afroamericana, en los cuales debería realizarse una pesquisa anual. Por último, los pacientes que presentaron CCR tuvieron mayores costos acumulativos con respecto a los que no lo presentaron.



+ Información adicional en

[www.siicsalud.com/dato/resiic.php/126255](http://www.siicsalud.com/dato/resiic.php/126255)



+ Información adicional en [www.siicsalud.com](http://www.siicsalud.com):  
otros autores, especialidades en que se clasifican,  
conflictos de interés, etc.



## Novedades seleccionadas

### 8 - Estudian la Eficacia y Seguridad del Pemetrexed como Terapia de Mantenimiento en Pacientes con Cáncer de Pulmón Avanzado no Escamoso de Células no Pequeñas

Paz-Ares L, de Marinis F, Gridelli C y colaboradores

**Lancet Oncology** 13(3):247-255, Mar 2012

Tres de cada cuatro pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas (CPCNP) presentan enfermedad localmente avanzada o metastásica al momento del diagnóstico. Las normativas actuales recomiendan terapias combinadas basadas en platino como primera línea de tratamiento, las cuales brindan una tasa de respuesta del 20% al 40% con una mediana de supervivencia total de 7 a 12 meses. No obstante, se ha identificado una diferencia en la supervivencia que depende de la histología del tumor. Específicamente, los pacientes con CPCNP no escamoso, a diferencia del escamoso, tienen mejores resultados cuando son tratados con pemetrexed que cuando son tratados con gemcitabina (ambos en combinación con cisplatino), docetaxel (ambos en monoterapia, como droga de segunda línea) o placebo (como terapia de mantenimiento).

Por otra parte, en pacientes cuya enfermedad no progresó durante la terapia de primera línea o el tratamiento de inducción, se ha intentado prolongar la respuesta tumoral mediante la administración de una terapia de mantenimiento. Este tipo de terapia tiene por objetivo mejorar la supervivencia libre de progresión y la supervivencia total con el menor número posible de efectos adversos.

Se sabe que la terapia con pemetrexed combinado con cisplatino es eficaz como tratamiento de primera línea en el CPCNP no escamoso y como monoterapia de mantenimiento luego de una terapia de inducción basada en platino. No obstante, el pemetrexed no ha sido estudiado como terapia de mantenimiento implementada a continuación de una terapia de inducción en la que se utiliza este fármaco combinado con cisplatino. Administrar como terapia de mantenimiento una droga que ya ha demostrado ser efectiva y bien tolerada durante la inducción tiene la ventaja de continuar el beneficio terapéutico y mejorar el perfil de seguridad.

Por lo tanto, se diseñó un estudio multicéntrico, de fase III, a doble ciego, aleatorizado y controlado con placebo con el fin de investigar si la continuidad del pemetrexed como terapia de mantenimiento *versus* placebo puede mejorar la supervivencia libre de progresión en pacientes con CPCNP no escamoso avanzado cuya enfermedad no ha progresado durante los cuatro ciclos de quimioterapia de inducción con pemetrexed y cisplatino.

El estudio tuvo dos etapas: una fase de inducción (no aleatorizada) y una fase de mantenimiento (aleatorizada). La primera fase incluyó pacientes de 18 años o más, con diagnóstico citológico o histológico de CPCNP no escamoso avanzado, que no habían sido sometidos a quimioterapia sistémica previa, y que presentaban una o más lesiones mensurables, además de una adecuada función de órganos y sistemas y un estado funcional según el *Eastern Cooperative Oncology Group* (ECOG) de 0 o 1.

Para la fase de mantenimiento se seleccionaron pacientes con un estado funcional, según el ECOG, de 0 o 1 y que, luego de haber completado cuatro ciclos de terapia de inducción con pemetrexed y cisplatino presentaban signos radiográficos de respuesta tumoral parcial o completa o estabilidad de la enfermedad.

Luego del tratamiento de inducción, los pacientes seleccionados fueron asignados aleatoriamente para recibir terapia de mantenimiento con pemetrexed más el mejor tratamiento médico de apoyo (MTMA) o placebo más el MTMA (este último incluye el uso de analgésicos, antieméticos, antimicrobianos, factores estimulantes de colonias, transfusiones, soporte nutricional, etcétera). La distribución aleatoria se llevó a cabo con una relación de 2:1 a fin de brindar suficientes datos comparativos como para demostrar la superioridad del tratamiento del primer grupo y, al mismo tiempo, reducir la exposición de los pacientes a un tratamiento potencialmente inferior como podría ser el del segundo grupo.

Durante la fase de inducción, los pacientes fueron tratados con 500 mg/m<sup>2</sup> de pemetrexed intravenoso y 75 mg/m<sup>2</sup> de cisplatino intravenoso en el día 1 de un ciclo de 21 días, durante cuatro ciclos. En los pacientes seleccionados, esta fase fue seguida de la fase de mantenimiento, en la que recibieron 500 mg/m<sup>2</sup> de pemetrexed intravenoso más el MTMA o placebo más el MTMA en el día 1 de un ciclo de 21 días. La terapia de mantenimiento se continuó administrando hasta la progresión de la enfermedad, hasta la aparición de efectos adversos inaceptables o hasta la decisión del paciente o del médico tratante de interrumpir el tratamiento.

Se llevaron a cabo mediciones del tumor desde el inicio de la fase de inducción mediante tomografía computarizada o resonancia magnética. El mismo método de medición se utilizó luego para realizar el seguimiento. Asimismo, a lo largo del estudio se emplearon escalas para evaluar el estado de salud general de los pacientes, además de vigilar la aparición de efectos adversos.

El criterio principal de valoración consistió en comparar la supervivencia libre de progresión entre ambos grupos de tratamiento. Como criterios secundarios, se consideraron tasa de respuesta tumoral, resultados informados por el paciente, uso de recursos, efectos adversos y supervivencia global.

En total, 939 pacientes participaron de la fase de inducción del estudio. De éstos, 539 fueron distribuidos aleatoriamente para recibir terapia de mantenimiento con pemetrexed más el MTMA (359 pacientes) o con placebo más el MTMA (180 pacientes).

Al final del período en estudio, el 38% de los pacientes del grupo tratado con pemetrexed y el 24% del grupo placebo se encontraban aún recibiendo tratamiento. Una mediana de cuatro ciclos fue administrada en ambos grupos; el 23% del primer grupo y el 14% del segundo completaron más de seis ciclos. La mediana del tiempo de seguimiento, desde el momento de la distribución aleatoria, fue de 5.0 meses.

Un incremento significativo en la supervivencia libre de progresión se observó en los pacientes tratados con pemetrexed. La mediana de dicho parámetro fue de 4.1 meses en estos pacientes, y de 2.8 meses en los del grupo placebo. El análisis de la supervivencia, medida desde el comienzo del tratamiento de inducción (y no desde el momento de la distribución aleatoria), coincidió con el análisis primario: la mediana de la supervivencia libre de progresión fue de 6.9 meses para el primer grupo y de 5.6 para el segundo.

La tasa de respuesta total (parcial y completa) mostró reducciones del tumor durante la terapia de mantenimiento



Información adicional en [www.siicsalud.com](http://www.siicsalud.com):  
otros autores, especialidades en que se clasifican,  
conflictos de interés, etc.

que van más allá de la respuesta hallada con la terapia de inducción. Una mayor proporción de pacientes del grupo que recibió pemetrexed alcanzó el control de la enfermedad (respuesta parcial o completa, o enfermedad estable por seis meses o más) en comparación con la proporción de participantes del grupo placebo.

Por otra parte, de acuerdo con los resultados de las escalas utilizadas para evaluar el estado de salud general, no se observaron diferencias significativas entre los grupos con respecto a la calidad de vida durante la terapia de mantenimiento. En comparación con el placebo, los pacientes que recibieron pemetrexed tuvieron una incidencia significativamente más alta de efectos adversos asociados con la droga. La fatiga fue el efecto tóxico hallado con mayor frecuencia. Las transfusiones de glóbulos rojos, los factores estimulantes de colonias y los fármacos antimicrobianos fueron más utilizados en el grupo tratado con pemetrexed que en el otro grupo.

Asimismo, la interrupción del tratamiento debido a efectos adversos probablemente asociados con la droga ocurrió en el 5% de los participantes del grupo tratado con pemetrexed, en comparación con el 3% de los del grupo placebo. Los efectos adversos graves informados con mayor frecuencia fueron anemia y neutropenia febril. Además, se produjeron dos muertes posiblemente relacionadas con el tratamiento durante la fase de mantenimiento, una en cada grupo (por neumonía y muerte súbita, respectivamente), más una muerte adicional dentro de los 30 días posteriores a la interrupción del tratamiento en el grupo tratado con pemetrexed (por endocarditis).

En este estudio de fase III, los pacientes con CPCNP no escamoso avanzado que continuaron con monoterapia de mantenimiento con pemetrexed luego de la terapia de inducción con esta droga más cisplatino obtuvieron una mejora significativa en la supervivencia libre de progresión en comparación con aquellos que recibieron placebo como tratamiento de mantenimiento luego de la misma terapia de inducción. Los autores destacan que éste es el segundo estudio que demuestra la eficacia del pemetrexed como terapia de mantenimiento, y el primero en demostrar la eficacia de la continuidad del tratamiento con el fármaco desde la terapia de inducción hasta la de mantenimiento.

El análisis de la información sugiere que los pacientes se beneficiarían de la terapia de mantenimiento con pemetrexed en forma independiente a la respuesta obtenida luego de la terapia de inducción. No obstante, dado que se trata de un análisis secundario, este hallazgo aún debe interpretarse con precaución y deberá ser objeto de futuros análisis una vez que se disponga de la supervivencia global (la cual aún no había podido ser calculada al momento de realizar el presente trabajo debido a que no se alcanzó el número de eventos preestablecido).

Por otra parte, en pacientes con CPCNP no escamoso avanzado, el bevacizumab se utiliza habitualmente en combinación con platino como primera línea de tratamiento, para luego continuar con bevacizumab como monoterapia de mantenimiento. La adición de pemetrexed al bevacizumab como terapia de mantenimiento parece brindar resultados positivos y se encuentra actualmente en investigación.

El perfil de seguridad del pemetrexed observado en el presente estudio coincide con la información publicada anteriormente. En general, la droga fue relativamente bien tolerada como terapia de mantenimiento, con una incidencia baja de eventos adversos relacionados con la droga. Además, a pesar del ligero incremento en el número de eventos adversos informados en el grupo tratado con pemetrexed, la similitud de los resultados obtenidos con las escalas que

evaluaron calidad de vida entre ambos grupos sugiere que ésta no se vio afectada en forma negativa.

Por último, los autores señalan como limitación del estudio al hecho de que éste incluyó sólo pacientes con buen estado funcional y control de la enfermedad luego de la terapia de inducción; por lo tanto, se desconoce si los pacientes con menor estado funcional luego de la inducción podrían beneficiarse de la continuidad del tratamiento con pemetrexed como terapia de mantenimiento.

En conclusión, los resultados del presente trabajo avalan la seguridad y eficacia del pemetrexed como terapia de mantenimiento luego de la inducción con esta droga y cisplatino en pacientes con CPCNP no escamoso avanzado.



+ Información adicional en  
[www.sicisalud.com/dato/resic.php/130953](http://www.sicisalud.com/dato/resic.php/130953)

## 9 - Efecto de la Terapia de Privación Androgénica Concomitante a la Radioterapia de Rescate en Pacientes Prostatectomizados por Cáncer de Próstata

Soto D, Passarelli M, Sandler H y colaboradores

**International Journal of Radiation Oncology Biology Physics**  
82(3):1227-1232, Mar 2012

Entre el 20% y el 40% de los pacientes en quienes se practicó una prostatectomía por cáncer de próstata presentan progresión de los niveles del antígeno prostático específico (PSA) durante el seguimiento a largo plazo. Una vez que se detecta la elevación de este parámetro, el tiempo promedio de aparición de enfermedad metastásica es de 8 años. Con el fin de evitar la progresión de la enfermedad y el fallecimiento por cáncer de próstata, con frecuencia se utiliza la radioterapia (RT) de rescate. Dado que esta estrategia no siempre alcanza resultados satisfactorios, existe un creciente interés en reforzar el tratamiento de rescate con el uso de terapias sistémicas.

Aunque se han llevado a cabo varios ensayos aleatorizados que demuestran el beneficio de agregar terapia de privación androgénica (TDA) a la RT para determinados pacientes con cáncer de próstata intacto, no se dispone de ensayos de este tipo para el caso de los pacientes prostatectomizados. Los resultados de estudios retrospectivos realizados sobre el tema son contradictorios. Asimismo, existen dos ensayos prospectivos a este respecto pero se encuentran en progreso y sus resultados aún no han sido informados.

En este contexto, se llevó a cabo un estudio retrospectivo para evaluar la repercusión de la TDA en una cohorte de pacientes con cáncer de próstata tratados con RT de rescate.

Se identificó un total de 630 pacientes prostatectomizados por cáncer de próstata que fueron tratados con RT tridimensional conformacional, y se revisaron retrospectivamente las historias clínicas de aquellos tratados con RT de rescate. Para ser incluidos en el análisis de datos, los pacientes debían tener un valor de PSA mayor de 0.2 ng/ml antes del inicio de la RT posprostatectomía. Un total de 441 pacientes reunían los criterios de inclusión. Se consideraron los siguientes criterios de exclusión: presencia de un segundo tumor maligno primario en la pelvis, metástasis linfáticas conocidas, enfermedad metastásica no pelviana, tratamiento de los campos paraaórticos y uso previo de quimioterapia o braquiterapia.

Se utilizó el valor de PSA previo a la cirugía junto con el estadio T de la enfermedad y el puntaje de Gleason posquirúrgico como parámetros para clasificar a los

participantes en tres categorías: de bajo riesgo, de riesgo intermedio y de alto riesgo.

Todos los pacientes fueron tratados con RT tridimensional conformacional mediante tomografía computarizada. La dosis promedio del lecho prostático fue de 68 Gy. Los ganglios linfáticos regionales fueron tratados en el 18% de los casos. La mediana de seguimiento fue de 3 años. Los pacientes fueron controlados a intervalos regulares, cada 3 a 6 meses mediante examen físico y medición de PSA. Se calculó la supervivencia libre de progresión (SLP) a partir de finalizada la RT.

La mediana de edad de los pacientes incluidos en el estudio al momento del diagnóstico fue de 61 años. El 90% de los pacientes eran de raza blanca. La TDA fue utilizada en el 24% de los casos. El 10% fueron considerados pacientes de bajo riesgo, el 24% de riesgo intermedio, y el 66% de alto riesgo. Asimismo, la mediana de duración de la TDA en los sujetos que utilizaron este tipo de terapia fue de 11 meses, mientras que la mediana del tiempo transcurrido entre la cirugía y la RT de rescate fue de 2.3 años.

Al clasificar a los participantes según el uso de TDA durante la RT de rescate se halló que ambos grupos tenían una distribución similar en cuanto a puntaje de Gleason, nivel de PSA previo a la cirugía, estadio T, grupo de riesgo, disección quirúrgica de ganglios linfáticos, extensión extracapsular, invasión de vesícula seminal, márgenes positivos, hallazgos positivos en la biopsia previa a la RT de rescate, dosis de RT promedio, RT de ganglios linfáticos regionales, raza y edad al momento del diagnóstico. Sin embargo, el grupo tratado con TDA tenía un mayor número de pacientes con un PSA inicial previo a la RT de rescate de 1 ng/ml o mayor (56% *versus* 37%).

Se registraron en total 196 fracasos de tratamiento. La mediana de la SLP en los pacientes que recibieron TDA fue de 4.4 años, mientras que en quienes no recibieron dicho tratamiento, fue de 3.4 años. A su vez, las tasas estimadas de SLP a 3 años fueron del 63% y 55%, respectivamente.

Según un análisis de variables múltiples, el uso de TDA durante la RT de rescate dio como resultado una estimación de riesgo de progresión un 30% menor que en el caso de los pacientes no tratados con TDA, luego del ajuste por puntaje de Gleason, invasión de vesícula seminal, RT de ganglios linfáticos pelvianos y dosis de RT. Además, el incremento del puntaje de Gleason y del PSA previo a la RT se asoció con una disminución en la SLP. Estos resultados no difirieron significativamente al incluir el año de tratamiento o el valor de PSA previo a la RT. Cuando los individuos fueron divididos por grupo de riesgo, las ventajas del uso de la TDA concomitante se limitaron a los pacientes de alto riesgo. Sin embargo, el puntaje de Gleason resultó ser un factor predictivo en todos los grupos de riesgo.

Hasta la fecha no existen ensayos aleatorizados y controlados que evalúen el efecto de la RT de rescate sobre los resultados del tratamiento del cáncer de próstata. Sin embargo, un amplio análisis retrospectivo multiinstitucional avala su implementación temprana luego del aumento del PSA.

La adición de TDA a la RT ha demostrado ser beneficiosa en varios ensayos llevados a cabo en pacientes con cáncer de próstata intacto tratado con RT de haz externo con intención curativa. Estos estudios han demostrado mejoras en el control local, en el intervalo libre de metástasis y en la supervivencia total. No obstante, existen pocos datos acerca del beneficio de la TDA en pacientes prostatectomizados a quienes se les practicó RT de rescate.

Unos pocos estudios retrospectivos han demostrado beneficios sobre el control bioquímico con la adición de TDA a la RT adyuvante o de rescate, y se ha sugerido una tendencia hacia una mayor supervivencia. Sin embargo, estos estudios presentaban un sesgo debido a un uso indefinido de la TDA. Por el contrario, otros ensayos no hallaron beneficios de la TDA en la RT de rescate. Más allá de estos resultados contradictorios, se están llevando a cabo dos investigaciones prospectivas que seguramente echarán luz sobre esta cuestión, pero sus resultados aún no están disponibles.

De todos modos, los beneficios potenciales de la TDA en la RT de rescate deben ser sopesados cuidadosamente con la toxicidad potencial del tratamiento. Las complicaciones sistémicas de la TDA incluyen alteraciones endocrinas, osteoporosis, síndrome metabólico y afección cardíaca. Además, esta técnica puede incrementar el riesgo de efectos adversos locales asociados con la RT. Para casos con próstata intacta, una TDA de más de 6 meses durante la RT se asoció con un aumento en el riesgo a 5 años de toxicidad rectal tardía de grado 2 o mayor. A su vez, la TDA puede contribuir a incrementar la toxicidad genitourinaria.

Los resultados del presente estudio avalan el beneficio postulado de la TDA sobre la SLP durante la RT. De hecho, el análisis de variables múltiples demostró que la TDA concomitante a la RT mejoró la SLP en forma significativa. Sin embargo, se debe tener presente que cuando los pacientes fueron divididos según el grupo de riesgo, las ventajas de la TDA concomitante se limitaron sólo a los pacientes de alto riesgo.

Por otra parte, los autores reconocen que el presente trabajo tiene muchas de las limitaciones que se asocian con un estudio de diseño retrospectivo. En primer lugar, aunque se intentó controlar las distintas variables potenciales relacionadas con los pacientes, el tipo de tumor y los tratamientos implementados, las cuales podían repercutir sobre la SLP, la naturaleza retrospectiva impidió el control sobre factores de confusión desconocidos. En segundo lugar, por limitaciones en la base de datos, no se contó con un número suficiente de pacientes con tratamiento adyuvante, por lo que no se pudo extrapolar la información obtenida a ese tipo de pacientes. Tercero, la duración de la TDA durante la RT fue variable; la mediana de duración fue de 11 meses, pero se desconoce la duración óptima para el grupo de pacientes analizados. Los ensayos de terapia adyuvante utilizaron una duración de 6 meses, mientras que los de próstata intacta para pacientes de alto riesgo incluyeron una duración de hasta 3 años. Se requieren más estudios para esclarecer si una TDA tan prolongada puede ser efectiva en pacientes prostatectomizados. Por último, el corto período de seguimiento impide sacar conclusiones sobre las diferencias en la SLP a largo plazo.

Por las limitaciones mencionadas, los autores enfatizan el carácter preliminar de los hallazgos y la necesidad de una validación prospectiva y con un seguimiento más prolongado.

Según sus autores, este estudio retrospectivo demostró que la TDA concomitante a la RT de rescate se asocia con beneficios sobre la SLP en pacientes de alto riesgo. Asimismo, un puntaje de Gleason elevado y un valor de PSA previo a la RT elevado se asociaron con una menor SLP. Si bien aún se aguardan los resultados de dos estudios prospectivos, aleatorizados y controlados, la información hallada en el presente estudio enfatiza el beneficio potencial del uso de TDA concomitante a la RT de rescate para mejorar los resultados del tratamiento.



+ Información adicional en [www.siicsalud.com](http://www.siicsalud.com): otros autores, especialidades en que se clasifican, conflictos de interés, etc.



+ Información adicional en [www.siicsalud.com/dato/resiic.php/128818](http://www.siicsalud.com/dato/resiic.php/128818)

## 10 - Importancia de la Patología Tumoral para Evaluar el Riesgo de Recurrencias del Cáncer de Próstata

Chopra S, Toi A, Ménard C y colaboradores

*International Journal of Radiation Oncology Biology Physics* 82(3):441-448, Mar 2012

El escalamiento de la dosis de radioterapia permitió mejorar la supervivencia de los pacientes con cáncer de próstata. La mejoría del control local de la enfermedad favorece la comprensión de sus características espaciales y biológicas en caso de recurrencias. Desafortunadamente, los estudios sobre los patrones de recurrencia del cáncer de próstata posteriores a la radioterapia son escasos.

En general, el cáncer de próstata es multifocal en el momento del diagnóstico y puede observarse coexistencia de lesiones malignas y premalignas. No obstante, se desconoce si la ubicación de las recurrencias coincide con las regiones de mayor densidad de tejido tumoral o con la existencia de clones microscópicos resistentes a la radioterapia.

El presente estudio se llevó a cabo con el objetivo de identificar predictores patológicos de recurrencia local en pacientes con cáncer de próstata que recibieron radioterapia. Los autores propusieron que la histopatología puede predecir los sitios de recurrencia local en pacientes con fracaso bioquímico posterior a la radioterapia.

Se incluyeron pacientes con fracaso bioquímico de acuerdo con el consenso de la *American Society for Therapeutic Radiology and Oncology* (ASTRO) o los criterios Phoenix. Todos los pacientes habían sido evaluados mediante biopsia al menos 24 meses luego de la radioterapia y presentaban cáncer de próstata recurrente. La totalidad de los pacientes fueron evaluados mediante biopsia por sextantes, con excepción de un caso. Las biopsias se habían llevado a cabo mediante guía ecográfica transrectal, con estudio específico de las regiones sospechosas. Dichas regiones se definieron en presencia de áreas hipoeoicas no atribuibles a causas benignas o de alteración isoecoica de la anatomía prostática normal. También se llevaron a cabo biopsias guiadas por resonancia magnética nuclear (RMN) en el contexto de un estudio clínico prospectivo. En este caso se tomaron muestras de las regiones sospechosas y se efectuaron biopsias al azar de la región periférica.

Los autores evaluaron los informes histopatológicos con el fin de recabar información sobre la distribución de la densidad tumoral y el puntaje de Gleason. Los sextantes se clasificaron como benignos o malignos. A su vez, los sextantes malignos se dividieron según el porcentaje de compromiso o densidad tumoral y la presencia de enfermedad microfocal. El porcentaje de compromiso se consideró bajo ante una reducción de la región dominante mayor del 10%. Los casos benignos se clasificaron según la presencia o ausencia de lesiones premalignas. En cada caso se calculó la relación entre el mayor nivel de densidad tumoral y el puntaje correspondiente en la clasificación de Gleason. Los sextantes incluidos en el análisis final fueron aquellos con adenocarcinoma viable y compromiso mayor del 5% en ausencia de efectos moderados a graves vinculados con la aplicación de radiación. Luego de la radioterapia, los sextantes fueron clasificados como "recurrentes" y "no recurrentes".

Se llevaron a cabo 85 biopsias, de las cuales 57 presentaron histopatología compatible con recurrencia de cáncer de próstata. Debido a cuestiones de calidad de las muestras, la cohorte final estuvo integrada por 41 pacientes de una media de 69 años, con un nivel de antígeno prostático específico de 8 ng/ml. En el 82.9% de los casos, la ecográfica mostró un nódulo hipoeoico o una región sospechosa. La mayoría de

los pacientes presentaron cáncer de próstata de riesgo bajo o intermedio. En el 63.4% de los casos, el puntaje de Gleason fue 7, en tanto que en el 14.6% se obtuvo un puntaje de 6. La radioterapia aplicada fue conformada o de intensidad modulada. Además, el 12.1% recibió tratamiento hormonal. El nadir del antígeno prostático específico (PSA) se correspondió con un nivel de 0.61 ng/ml y tuvo lugar a los 15.4 meses. Los pacientes fueron sometidos a biopsia nuevamente luego de un período de 51.3 meses, momento en el cual el PSA medio fue de 2.95 ng/ml.

Se evaluó un total de 246 sextantes, 50 de los cuales presentaron una distribución tumoral dominante. En cambio, en 24 casos la distribución tumoral fue no dominante. En cuatro casos se verificó enfermedad microfocal y en 19 casos se identificaron lesiones premalignas. El adenocarcinoma correspondiente a un puntaje de Gleason 6 y 7 se halló en 21 y 55 sextantes, respectivamente. La ecografía transrectal inicial permitió identificar 43 sextantes sospechosos correspondientes a 34 pacientes, de los cuales el 93% presentó una densidad tumoral mayor del 5%. De todos modos, mediante la guía ecográfica transrectal sólo se identificó el 61% de los sextantes con lesiones tumorales. La ecografía transrectal fue más sensible para identificar los sextantes con lesiones dominantes.

De acuerdo con el análisis llevado a cabo, el umbral de densidad tumoral necesario para predecir la recurrencia fue del 40%. También se halló que dicho parámetro, junto con la presencia del tumor y la densidad tumoral dominante predijeron las recurrencias locales. Estos dos últimos parámetros fueron los únicos estadísticamente significativos al efectuar un análisis de conglomerados de acuerdo con las características de los sextantes. El 90% de los sextantes con densidad tumoral dominante se asoció con recurrencias una vez finalizada la radioterapia. En la mayoría de los casos, las recurrencias se distribuyeron por todos los sextantes. En general se observó la afección del sextante con una densidad tumoral dominante o mayor del 40% en el momento del diagnóstico, aunque casi el 50% de los pacientes también presentaron recurrencias en los sextantes no dominantes.

En el presente análisis se incluyeron casos correspondientes a pacientes con recurrencia de cáncer de próstata que requerían intervenciones de rescate. De acuerdo con los resultados obtenidos, la guía ecográfica transrectal tuvo una sensibilidad y especificidad moderadas para detectar lesiones malignas tanto al inicio del tratamiento como luego de la radioterapia. En cambio, la consideración de los factores patológicos permitió alcanzar un nivel superior de especificidad. La densidad tumoral elevada fue un predictor más significativo de recurrencias. De hecho, en estudios anteriores se informó que la densidad tumoral es un factor predictivo de control local del cáncer de próstata. Los autores consideran que en pacientes que presentarán recurrencias luego de la radioterapia, los sitios dominantes o con densidad tumoral del 40% o mayor tienen más probabilidades de afectarse. La carga o densidad tumoral es un parámetro que requiere investigaciones adicionales ya que puede representar un determinante de evolución significativo para los pacientes con cáncer de próstata. Existen diferentes definiciones de lesión índice o dominante. En el presente estudio, la lesión índice se definió como aquella con el mayor nivel de densidad tumoral.

Los estudios sobre los patrones espaciales de recurrencia intraprostática posterior a la radioterapia son limitados. Según Cellini, la recurrencia tumoral tiene lugar en el sitio del tumor original. En el presente estudio se observó que una proporción significativa de lesiones no dominantes no es identificada mediante la ecografía transrectal. En otro estudio



realizado mediante RMN y análisis histopatológico se informó que el sitio de la lesión primaria del cáncer de próstata se correlaciona significativamente con el sitio de la recurrencia. Los resultados del presente estudio también indican que en la mayoría de los casos las recurrencias posteriores a la radioterapia se corresponden al menos parcialmente con las regiones de mayor densidad tumoral inicial. En cambio, el puntaje de Gleason no predijo las recurrencias. Los autores destacan que las recurrencias no estuvieron confinadas exclusivamente a las regiones de densidad tumoral dominante o afectadas previamente por la lesión principal. Esto podría deberse a la extensión local de la lesión inicial o a la existencia de clones resistentes a la radioterapia no identificados. También debe considerarse que hasta el 30% de las lesiones malignas clínicamente significativas no se detectan mediante el empleo exclusivo de biopsia por sextantes. Es posible que la respuesta tumoral heterogénea se relacione con las características biológicas del tumor y su influencia sobre la respuesta a la radioterapia.

Los autores sugieren precaución ante la aplicación de radioterapia focal sólo en las lesiones dominantes visibles radiológicamente. Lo mismo se indica ante la disminución de la dosis de radioterapia en las regiones supuestamente sanas de la glándula prostática. El tratamiento debería adecuarse a las probabilidades de recurrencia de cada región de la glándula, con escalamiento de la dosis en las regiones con riesgo elevado de recurrencia, evaluado según las características patológicas y el resultado de la RMN. La obtención de marcadores genómicos y proteómicos permitirá evaluar la resistencia y la agresividad tumoral en mayor profundidad.

En pacientes con cáncer de próstata que recibieron radioterapia, las recurrencias locales generalmente tienen lugar en regiones de densidad tumoral dominante pero no necesariamente están confinadas a dichos sitios. De hecho, aproximadamente el 50% de los pacientes presentan recurrencias en regiones diferentes. Por lo tanto, se recomienda tener en cuenta las características patológicas de las lesiones y tener precaución ante la aplicación de terapia local exclusiva.

 Información adicional en [www.siicsalud.com/dato/resiic.php/128820](http://www.siicsalud.com/dato/resiic.php/128820)

## 11 - Analizan la Utilidad de los Inhibidores de la Poli(ADP-Ribosa) Polimerasa en Distintos Tipos de Tumores

Telli M

**Lancet Oncology** 12(9):827-828, Sep 2011

Muchos estudios han investigado la utilidad de los inhibidores de la poli(ADP-ribosa) polimerasa (PARP) en el tratamiento de tumores causados por mutaciones en los genes *BRCA*. Sin embargo, aún no queda claro si esta clase de drogas también puede tener potencial para ser utilizada en la terapia de otro tipo de tumores que no tienen relación con dicha mutación.

Las mutaciones en los genes *BRCA1* y *BRCA2* son responsables del síndrome de cáncer hereditario de mama y de ovario, el cual causa alrededor del 5% al 10% de todos los casos de cáncer en estas localizaciones. La PARP es una enzima nuclear de vital importancia en la reparación del daño del ácido desoxirribonucleico (ADN). Varios estudios han demostrado que los inhibidores de la PARP pueden causar citotoxicidad selectiva en líneas celulares que presentan mutaciones en los genes *BRCA1* y *BRCA2* o ausencia de estos, lo cual podría deberse a la pérdida de la capacidad de reparación por recombinación homóloga de las roturas de ADN de doble cadena.


La demostración de esta letalidad sintética química ha llevado a realizar ensayos clínicos para investigar los efectos de este tipo de drogas en pacientes con tumores asociados a mutaciones en dichos genes. Los resultados de ensayos de fase II han demostrado que la monoterapia con olaparib, inhibidor potente de la PARP que se administra por vía oral, puede alcanzar una respuesta tumoral del 41% en pacientes con mutaciones en los genes *BRCA1* y *BRCA2* y cáncer de mama avanzado tratado previamente, y del 33% en pacientes con dichas mutaciones y cáncer de ovario tratado previamente.

El cáncer de mama esporádico triple negativo y los carcinomas serosos de ovario de alto grado comparten muchas de sus características patológicas y moleculares con las de los tumores de mama y ovario originados como consecuencia de una mutación del *BRCA*. Sobre la base de hallazgos que sugieren que estos tumores esporádicos tendrían deficiencias similares a las de los tumores asociados con la mutación del *BRCA* en la capacidad de reparación del ADN, así como una quimiosensibilidad similar, se ha decidido investigar varias estrategias terapéuticas que utilizan los inhibidores de la PARP, solos o combinados con otros agentes quimioterapéuticos.

Un estudio de fase II investigó la terapia con gemcitabina y carboplatino en combinación con iniparib (un inhibidor de la PARP mucho menos potente que se administra por vía intravenosa), en mujeres con cáncer de mama triple negativo avanzado. Los resultados del estudio mostraron una mejora en la respuesta objetiva, en la supervivencia libre de progresión y en la supervivencia total en aquellas pacientes que recibieron gemcitabina, carboplatino e iniparib, en comparación con aquellas que sólo recibieron las dos primeras drogas. Sin embargo, un estudio posterior de fase III de diseño similar que utilizó la misma estrategia terapéutica no logró confirmar los hallazgos del ensayo de fase II.

Por otra parte, otro estudio encontró resultados positivos con el uso de un inhibidor de la PARP como monoterapia en mujeres con cáncer seroso de ovario avanzado de alto grado que no presentaban mutaciones en los genes *BRCA1* y *BRCA2*. Este hallazgo no sólo sugiere nuevas posibilidades terapéuticas para las pacientes con este tipo de cáncer agresivo de ovario, sino que también confirma la hipótesis de que determinadas subpoblaciones de pacientes con tumores esporádicos pueden tratarse efectivamente con una terapia basada en inhibidores de la PARP.

En conclusión, las nuevas terapias suponen nuevos desafíos, y los inhibidores de la PARP han encontrado muchos obstáculos en su desarrollo. Es por eso que ver realizado el potencial de estas drogas resulta muy satisfactorio. El importante hallazgo de la actividad sobre el cáncer de ovario de alto grado marca un nuevo comienzo a lo que, se espera, sea un largo y fructífero futuro para los inhibidores de la PARP, más allá de su aplicación en tumores asociados con los genes *BRCA*.

 Información adicional en [www.siicsalud.com](http://www.siicsalud.com): otros autores, especialidades en que se clasifican, conflictos de interés, etc.

 Información adicional en [www.siicsalud.com/dato/insiic.php/125690](http://www.siicsalud.com/dato/insiic.php/125690)

## 12 - Debaten acerca del Tratamiento más Adecuado de los Pacientes con Diseminación Peritoneal del Carcinoma Colorrectal

Cercek A, Saltz L

*Journal of Clinical Oncology* 30(3):226-228, Ene 2012

El tratamiento de los pacientes con carcinoma colorrectal y carcinomatosis peritoneal es motivo de debate. De acuerdo con los resultados de 2 estudios multicéntricos, la mediana de supervivencia de los pacientes con diseminación peritoneal es menor que la de aquellos sin esta complicación cuando son sometidos a quimioterapia sistémica. Sin embargo, se ha sugerido que ciertos subgrupos podrían tener un pronóstico relativamente más favorable. Así, en algunos estudios no controlados se ha señalado que los individuos con carcinomatosis peritoneal que son tratados con cirugía de citorreducción y quimioterapia intraperitoneal con hipertermia (QIH) parecen presentar una mejor evolución que los sujetos con carcinoma colorrectal metastásico que reciben terapia sistémica. Sin embargo, estas casuísticas corresponden a ensayos no aleatorizados con sesgos inherentes de selección.

Se dispone de 2 estudios prospectivos y aleatorizados en los cuales participaron pacientes con carcinoma colorrectal y carcinomatosis peritoneal, en los cuales, a pesar de sus diferencias, se demostró que una proporción pequeña de pacientes alcanzó una supervivencia mayor a los 5 años cuando eran tratados sólo con quimioterapia sistémica. No obstante, en uno de estos ensayos se comprobó que la supervivencia específica para la enfermedad fue más elevada cuando se implementó tratamiento con citorreducción quirúrgica y QIH en comparación con el uso de quimioterapia sistémica (22.2 meses contra 12.6 meses, en ese orden). Los investigadores reconocieron criterios diagnósticos para identificar los pacientes que evolucionaron de modo favorable con la asociación de cirugía de citorreducción y QIH. Por un lado, la magnitud del compromiso del abdomen constituyó una variable intrínseca asociada con pronóstico adverso. Por otra parte, se menciona que la cantidad de tejido removido durante la cirugía representa otro factor relacionado con la evolución de los pacientes. Se advierte que no se ha definido si la exéresis quirúrgica por sí misma es beneficiosa o, bien, si la posibilidad de remover la totalidad del tejido neoplásico es representativa de una biología tumoral más favorable. Así, se reconoce que aún se discute si la remoción de la masa tumoral en este contexto es una intervención terapéutica o si se trata de una herramienta para la estadificación.

Por otra parte, los autores manifiestan que la morbimortalidad asociada con la cirugía de citorreducción y QIH resulta relevante, con una mediana de duración de la internación de 38 días para los individuos con mayor extensión del compromiso peritoneal. Se informaron 4 muertes atribuidas al procedimiento sobre un total de 49 pacientes que fueron tratados con citorreducción quirúrgica y QIH en condiciones adecuadas.

En otro orden, en un segundo ensayo de publicación reciente se señaló que los individuos con carcinoma colorrectal con compromiso peritoneal y buen estado general se caracterizaron, en general, por peor evolución que los individuos con metástasis en otras localizaciones. No obstante, se admitió que un subgrupo de pacientes presentó un mejor pronóstico, si bien no se determinaron los

factores relacionados con esa evolución favorable. Los autores plantearon la hipótesis de que ciertos factores moleculares y genéticos podrían orientar la elección entre una terapia local o sistémica de estos pacientes. De todos modos, se advierte que, hasta lograr la identificación de esos factores potenciales, la decisión del tratamiento óptimo para los pacientes con carcinoma colorrectal y carcinomatosis peritoneal continúa siendo un motivo de debates.



+ Información adicional en [www.siicsalud.com/dato/insiic.php/128824](http://www.siicsalud.com/dato/insiic.php/128824)



+ Información adicional en [www.siicsalud.com](http://www.siicsalud.com): otros autores, especialidades en que se clasifican, conflictos de interés, etc.

# Contacto Directo

## con expertos

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

Médico o institución consultante .....  
 Correo electrónico (e-mail).....  
 Domicilio profesional.....  
 C.P..... Localidad..... País..... Teléfono.....  
 desea consultar al Dr.....lo siguiente:

.....  
 .....  
 .....  
 .....  
 .....  
 .....  
 .....  
 .....  
 .....  
 .....  
 .....  
 .....

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

.....  
 Firma

.....  
 Aclaración

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

### con autores distinguidos

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

| TD N°  | Título  | Dirección   |
|--------|---|---|
| A<br>1 | El Aprovechamiento de la Biología...<br>Radioterapia Externa y Altas Dosis... | <ul style="list-style-type: none"> <li>● Dr. J. P. Shah. Memorial Sloan-Kettering Cancer Center, 10065, Nueva York, EE.UU.</li> <li>● Dr. R. Martínez-Monge. Departamento de Radiación Oncológica, Clínica Universitaria de Navarra, Pamplona, Navarra, España</li> </ul> |
| 2      | Rentabilidad Asociada con el Rastreo...                                       | <ul style="list-style-type: none"> <li>● Dr. G. de Lima Lopes. Johns Hopkins Singapore International Medical Centre, 308433, Singapur</li> </ul>  |
| 3      | El Agregado de Bevacizumab...   | <ul style="list-style-type: none"> <li>● Dr. H. D. Bear. Virginia Commonwealth University, VA 23298-0011, Richmond, Virginia, EE.UU.</li> </ul>   |
| 4      | Reducción del Tamaño Tumoral Valorada...                                      | <ul style="list-style-type: none"> <li>● Dr. C. Kopp. Technische Universität München, Klinik und Poliklinik für Strahlentherapie und Radiologische Onkologie, Klinikum rechts der Isar, 81675, Munich, Alemania</li> </ul>  |
| 5      | Cánceres de Origen Desconocido...   | <ul style="list-style-type: none"> <li>● Dr. K. Fizazi. ESMO Guidelines Working Group, ESMO Head Office, CH-6962, Viganella-Lugano, Suiza</li> </ul>  |
| 6      | El Desafío del Diagnóstico y el Análisis...                                   | <ul style="list-style-type: none"> <li>● Dr. E. Thunnissen. VU University Medical Center, 1081 HV, Amsterdam, Países Bajos</li> </ul>   |
| 7      | Incidencia, Predictores, Costos...  | <ul style="list-style-type: none"> <li>● Dr. RM Jindal, Department of Organ Transplantation Walter Reed Army Medical Center, DC 20307, Bethesda, EE.UU.</li> </ul>  |
| 8      | Estudian la Eficacia y Seguridad...   | <ul style="list-style-type: none"> <li>● Dr. L. Paz-Ares. Hospital Universitario Virgen del Rocío, Instituto de Biomedicina de Sevilla, 41013, Sevilla, España</li> </ul>   |
| 9      | Efecto de la Terapia de Privación...  | <ul style="list-style-type: none"> <li>● Dr. D. E. Soto. Department of Radiation Oncology, University of Michigan, MA 01923, Ann Arbor, Michigan, EE.UU.</li> </ul>   |
| 10     | Importancia de la Patología Tumoral...  | <ul style="list-style-type: none"> <li>● Dr. C. Ménard. Department of Radiation Oncology, Princess Margaret Hospital, M5G 2M9, Toronto, Ontario, Canadá</li> </ul>  |
| 11     | Analizan la Utilidad de los Inhibidores...                                    | <ul style="list-style-type: none"> <li>● Dra. M. L. Telli. Department of Medicine, Division of Oncology, Stanford University, CA 94305, Stanford, California, EE.UU.</li> </ul>   |
| 12     | Debatan acerca del Tratamiento...   | <ul style="list-style-type: none"> <li>● Dr. A. Cercek. Memorial Sloan Kettering Cancer Center, Nueva York, Nueva York, EE.UU.</li> </ul>   |

## Autoevaluaciones de Lectura

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

| TD N° | Enunciado  | Seleccione sus opciones  |
|-------|--|--|
| 1     | ¿Cuál de estas estrategias forma parte habitual de la terapia del cáncer de próstata de alto o muy alto riesgo?  | A) La terapia de privación de andrógenos.<br>B) Los taxanos.<br>C) La quimioterapia intracapsular dirigida.<br>D) La embolización selectiva.   |
| 2     | ¿Cuál sería la estrategia más rentable de tratamiento para los pacientes con adenocarcinoma avanzado de pulmón?  | A) Rastreo genético de mutaciones en el receptor del factor de crecimiento epidérmico y terapia dirigida con gefitinib.<br>B) Quimioterapia seguida de gefitinib en todos los casos.<br>C) Gefitinib seguido de quimioterapia en todos los casos.<br>D) Todas las opciones son igualmente rentables. |
| 3     | ¿Cuál de los siguientes casos de cáncer de mama podrían obtener mayores beneficios con el agregado de bevacizumab a la quimioterapia neoadyuvante?   | A) Los tumores HER2 positivos.<br>B) Los tumores positivos para receptores hormonales.<br>C) Los tumores negativos para receptores hormonales.<br>D) Los tumores tratados también con gemcitabina.   |
| 4     | ¿Cuál de los siguientes estudios de imágenes sería particularmente útil para conocer la disminución del tamaño de los adenomas hipofisarios no funcionantes, luego de la radioterapia estereotáxica fraccionada? | A) La tomografía computarizada.<br>B) La tomografía computarizada por emisión de positrones.<br>C) La centellografía.<br>D) La resonancia magnética tridimensional con contraste.  |
| 5     | ¿Cuál de las siguientes determinaciones es útil para evaluar la presencia de tumores neuroendocrinos en el contexto de un paciente con cáncer de origen desconocido?   | A) La determinación de niveles de gonadotropina coriónica humana.<br>B) La determinación de niveles de sinaptofisina.<br>C) La determinación de los niveles de antígeno prostático específico.<br>D) La identificación de receptores hormonales en el estudio anatomopatológico.                     |
| 6     | ¿Cuál de estos recursos de anatomía patológica se aplica para la identificación de mucina en los preparados histológicos de cáncer de pulmón?  | A) La tinción de Grocott.<br>B) La tinción con ácido peryódico de Schiff.<br>C) La marcación con Ki67.<br>D) La detección de picnocirosis.   |
| 7     | ¿Cuáles son factores de riesgo establecidos de carcinoma de células renales (CCR) en la población general?   | A) La raza afroamericana y el sexo femenino.<br>B) La raza afroamericana y el sexo masculino.<br>C) La raza blanca y el sexo femenino.<br>D) La raza blanca y el sexo masculino.   |



## Respuestas Correctas

| TD N° | Respuesta  | Fundamento   | Opción |
|-------|--|--|--------|
| 1     | La terapia de privación de andrógenos.                   | De acuerdo con las recomendaciones de la <i>National Comprehensive Cancer Network</i> , se propone que los pacientes con cáncer de próstata de alto riesgo o muy alto riesgo sean sometidos a radioterapia externa en dosis convencionales, en combinación con terapia de privación de andrógenos a largo plazo. | A      |
| 2     | Rastreo genético de mutaciones en el receptor del factor | Un modelo farmacoeconómico sugirió que el rastreo genético para la detección de mutaciones de activación en el receptor del factor de crecimiento epidérmico y la terapia dirigida con gefitinib es el abordaje más rentable.  | A      |
| 3     | Los tumores positivos para receptores hormonales.        | Los beneficios del agregado de bevecizumab se observan fundamentalmente en los casos positivos para receptores hormonales.   | C      |
| 4     | La resonancia magnética tridimensional con contraste.    | La resonancia magnética tridimensional con contraste con cortes 1.6 mm es especialmente útil para determinar con precisión la reducción del tamaño de los adenomas hipofisarios no funcionantes, luego de la radioterapia estereotáxica fraccionada.   | D      |
| 5     | La determinación de niveles de sinaptofisina.            | Los niveles de sinaptofisina podrían correlacionar con la presencia de tumores neuroendocrinos; las demás opciones son de utilidad para descartar los tumores germinales extragonadales, de próstata o de mama. Todos estos son potencialmente curables o pasibles de tratamientos específicos.                  | B      |
| 6     | La tinción con ácido peryódico de Schiff.                | Entre las tinciones especiales que pueden efectuarse en los preparados sobresale el reconocimiento histoquímico de la presencia de mucina (tinciones de ácido peryódico de Schiff y <i>Alcian blue</i> ).  | B      |
| 7     | La raza afroamericana y el sexo masculino.               | El sexo masculino y la raza afroamericana constituyen factores de riesgo establecidos de CCR en la población general.  | B      |