

Colección

Trabajos Distinguidos

Serie

Oncología

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

Volumen 22, Número 2, Noviembre 2012

Dirección, Comité de expertos, Fuentes científicas 3

Artículos distinguidos

A - Infección por *Helicobacter pylori* y Epidemiología del Cáncer Gástrico: Pruebas y Controversias
Matthew Naanlep Tanko, SIIC 4

Informes seleccionados

Reseñas seleccionadas

1 - Quimioterapia Adyuvante para el Cáncer de Colon en Estadio II con Factores de Mal Pronóstico
O'Connor E, Greenblat D, Smith M y colaboradores
Journal of Clinical Oncology
29(25):3381-3388, Sep 2011 10

2 - Lisis de la Expresión de Genes del Virus de Epstein-Barr y del Herpesvirus del Sarcoma de Kaposi Inducida por el Bortezomib: Estrategias de Oncólisis
Reid E
Current Opinion in Oncology 23(5):482-487, Sep 2011 11

3 - Carcinoma Sarcomatoide de Células Renales: Revisión Exhaustiva de la Biología y de las Estrategias Terapéuticas Actuales
Shuch B, Bratslavsky G, Srinivasan R y col.
Oncologist 17(1):46-54, Ene 2012 13

4 - La Mutación T790M del Receptor del Factor de Crecimiento Epidérmico (EGFR) antes del Tratamiento Predice una Respuesta más Breve a la Terapia con Inhibidores de la Tirosina Quinasa en los Pacientes con Cáncer de Pulmón de Células No Pequeñas
Su K, Chen H, Yang P y col.
Journal of Clinical Oncology 30(4):433-440, Feb 2012 15

5 - El Subtipo Triple Negativo Predice una Mala Supervivencia Global y una Alta Recurrencia Locorrección en el Cáncer de Mama Inflamatorio
Li J, González-Angulo A, Buchholz T y col.
Oncologist 16(12):1675-1683, Nov 2011 17

6 - Resultados y Seguridad del Empleo de Sorafenib como Único Agente en el Tratamiento de Pacientes Añosos con Hepatocarcinoma Celular Avanzado
Wong H, Tang Y, Yau T y col.
Oncologist 16(12):1721-1728, Nov 2011 19

Novedades seleccionadas

7 - Reconocen la Utilidad del Patrón Combinado de Expresión Génica para Estimar la Respuesta a las Antraciclina
Press M, Alvero-Cruz J, Gordon M
Journal of Clinical Oncology 30(4):357-361, Feb 2012 22

8 - Comprueban la Eficacia y Seguridad del Agregado de Fosfato de Combretastatina A4 a la Quimioterapia del Cáncer de Ovario
Zweifel M, Jayson G, Rustin G y col.
Annals of Oncology 22(S6):2036-2041, Sep 2011 23

9 - Revisan los Resultados de la Terapia Multimodal Local sobre el Sarcoma Retroperitoneal
Paryani N, Zlotecki R, Indelicato D y col.
International Journal of Radiation Oncology Biology Physics 82(3):1128-1134, Mar 2012 24

10 - Importancia de la Evaluación del Nivel de Hemoglobina en Pacientes con Cáncer de Ovario
Kim J, Mo Lee J, Ha Lee S y col.
Oncologist 16(8):1154-1161, Jul 2011 25

11 - Estudian los Factores Pronósticos de Pacientes con Cáncer Apparentemente Estable y Neutropenia Febril
Carmona-Bayonas A, Gómez J, Ayala de la Peña F y col.
British Journal of Cancer 105(5):612-617, Ago 2011 26

12 - Relacionan una Mutación del Gen *HOXB13* con el Cáncer de Próstata Familiar
Ewing C, Ray A, Cooney K y col.
New England Journal of Medicine
366:141-149, Jul 2011 27

Contacto directo 28

Autoevaluaciones de lectura, Respuestas correctas 29-30

Conexiones Temáticas

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

Especialidades	Artículos, números
Anatomía Patológica	A, 2-4, 7, 8, 12
Atención Primaria 9
Bioquímica 2, 3, 7, 10, 12
Cirugía 1, 3, 4, 9
Diagnóstico por Laboratorio 3, 4, 7, 12
Epidemiología A, 3-5
Farmacología 1-4, 6-8
Genética Humana 3, 4, 7, 12
Geriatría 1, 3, 4, 9
Hematología 2, 10
Infectología A, 2, 11
Inmunología 11
Medicina Familiar 9
Medicina Farmacéutica 2-4, 8
Medicina Interna 3, 4, 9, 11
Nefrología y Medio Interno 3
Neumonología 4
Obstetricia y Ginecología 5, 8, 10
Salud Pública A
Urología 3, 12



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 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)

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

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

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

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

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

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

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

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

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



Información adicional en
www.siicslud.com



Artículo completo en
www.siic.info

Fuentes científicas

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

Artículos distinguidos

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

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

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

A - Infección por *Helicobacter pylori* y Epidemiología del Cáncer Gástrico: Pruebas y Controversias



Matthew Naanlep Tanko

Sociedad Iberoamericana de Información Científica

Función que desempeña: FMC Path, Associate Professor and Head of the Department of Pathology, University of Botswana School of Medicine, Gaborone, Botswana

Acceda a este artículo en siicsalud

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

Helicobacter pylori infection is thought to be associated with the development of gastric cancer. Indeed several studies have postulated, tested and supposedly proven this association. Unfortunately many of these studies have actually produced conflicting results. It sometimes seems that the association exists and is strong, but at other times there is uncertainty as to whether any material association between this pathogen and gastric cancer can be proven. At least 50% of all studies designed to prove this association have generated results with a negative association between *Helicobacter pylori* and gastric cancer. Even those that have had positive association results are not reproducible suggesting lack of consistency. Moreover, epidemiological evidence alone is inadequate to prove causality. In fact, the few animal experiments that have been conducted to establish a definite link with gastric cancer have not been so successful in doing so. At present therefore, *Helicobacter pylori* does not seem to have a "cause and effect" association with gastric cancer. We think that the classification of this pathogen by IARC in 1994 as a Group 1 human carcinogen was premature and a re-classification of *Helicobacter pylori* into a more appropriate category may be warranted due to lack of consistent evidence.

Resumen

Se cree que la infección por *Helicobacter pylori* se asocia con la aparición de cáncer gástrico. De hecho, varios estudios han postulado, probado y supuestamente demostrado esta asociación. Lamentablemente, muchos de estos estudios han arrojado resultados contradictorios. Al parecer, en algunas ocasiones existe una asociación sólida, pero en otras oportunidades no queda claro si esto es así. Al menos el 50% de todos los estudios destinados a demostrar esta asociación han observado una relación negativa entre esta bacteria y el cáncer gástrico. Incluso aquellos que han logrado resultados con asociación positiva no son reproducibles, lo que sugiere una falta de congruencia. Por otra parte, los datos epidemiológicos son insuficientes para demostrar la causalidad por sí mismos. Tan es así que los experimentos que se han realizado en animales para establecer un vínculo claro entre la infección y el cáncer gástrico no han sido muy exitosos. Por ende, en la actualidad, *Helicobacter pylori* no parece tener una asociación de tipo "causa y efecto" con el cáncer gástrico. Creemos que la clasificación de este patógeno por la AIIC en 1994 dentro del grupo de los carcinógenos humanos del grupo 1 fue prematura, y que se justifica realizar una reclasificación de esta bacteria en una categoría más apropiada, debido a la falta de pruebas firmes.

Introducción

Desde el descubrimiento de *Helicobacter pylori* hace más de veinte años, se han llevado a cabo numerosas investigaciones y debates sobre esta bacteria. En el momento de su descubrimiento (por Barry Marshall y Robin Warren), su relevancia en relación con las enfermedades de los seres humanos era incierta. Sin embargo, más adelante se acumularon datos científicos que confirmaban su asociación con determinadas enfermedades humanas, específicamente con la gastritis crónica, la enfermedad de úlcera péptica y las neoplasias malignas gástricas alejadas del cardias.¹⁻³ En la

actualidad, la infección por *Helicobacter pylori* se considera la infección bacteriana más común en las personas de todo el mundo,⁴⁻⁶ y en el África subsahariana y el resto de los países en desarrollo es vista como un fenómeno ubicuo, con una prevalencia cercana al 100% en la edad adulta. Aunque sólo el 20% de los infectados son sintomáticos, los estudios histológicos de estos pacientes suelen demostrar la presencia de gastritis, ya sea con síntomas o sin ellos.^{7,8} La prevalencia de la infección varía de acuerdo con el tipo de lesión gastroduodenal observada, y es menor (60% al 70%) entre los pacientes con úlcera gástrica que en aquellos con úlcera duodenal (90% al 100%). Del mismo modo, la gastritis antral confirmada por estudios histológicos es más intensa en los pacientes con úlcera duodenal, aunque pueden estar involucradas todas las porciones del estómago.

Participaron de la investigación: F. Cainelli, University of Botswana School of Medicine, Gaborone, Botswana; S. Vento, University of Botswana School of Medicine, Gaborone, Botswana

El objetivo de esta revisión es analizar los datos epidemiológicos y experimentales actuales que conectan la infección por *Helicobacter pylori* con la aparición de cáncer gástrico y las crecientes controversias que existen en la bibliografía sobre esta asociación.

Métodos

Se realizó una búsqueda en la base de datos PubMed, con búsquedas manuales adicionales en listas de referencia de artículos relevantes. Para la búsqueda se utilizó una combinación de palabras clave (*Helicobacter pylori* y cáncer gástrico, datos epidemiológicos, revisión sistemática, estudios experimentales, metanálisis, controversias). No se aplicaron restricciones de idioma en las búsquedas.

Breve perspectiva histórica

Los organismos espiralados históricamente fueron observados por los patólogos europeos⁹ en la mucosa gástrica de los pacientes en repetidas ocasiones durante el siglo pasado, pero se pensaba que eran contaminantes pasajeros, por lo que no fueron tenidos en cuenta. El renovado interés en estos organismos se encendió cuando, en 1979, Robin Warren (que se desempeñaba como patólogo en Perth, Australia) observó que los organismos curvados solían estar presentes en las muestras de biopsia gástrica. Barry Marshall, quien entonces era un aprendiz de Medicina Interna, se interesó por la observación de Warren, y los dos se propusieron aislar el organismo. En 1982, el organismo fue aislado por casualidad cuando una de las placas de cultivo se incubó por error durante cinco días en el feriado por Pascuas.⁹ Poco después, muchos investigadores en todo el mundo confirmaron la presencia de este microorganismo.¹⁰⁻¹² En principio se lo llamó *Campylobacter pyloridis*, pero más tarde pasó a llamarse *Helicobacter pylori*, como se lo conoce actualmente. Desde entonces ha habido muchos ensayos que detectaron una relación firme entre este organismo y las enfermedades gastroduodenales, más fuertemente asociado con la gastritis crónica y la úlcera péptica, y en menor medida con el cáncer gástrico. Muchos investigadores se sorprendieron al descubrir que la úlcera péptica era, en realidad, una enfermedad infecciosa. En aquel momento, la frase de "sin ácido no hay úlcera" se cambió por "sin bacteria no hay úlcera", debido a la fuerza de la asociación. En 1994, una comisión del Instituto Nacional de Salud llegó a la conclusión de que *Helicobacter pylori* es responsable de la enfermedad por úlcera péptica y formuló la recomendación para su tratamiento óptimo de incluir una combinación de antagonistas H2 o inhibidores de la bomba de protones (IBP) y antibióticos de amplio espectro.

Características epidemiológicas de la infección por *Helicobacter pylori*

Epidemiología descriptiva

Se estima que más de la mitad de la población mundial está infectada por *Helicobacter pylori*. En los países en desarrollo, la prevalencia de la infección (70% a 90%) es mayor que en los países desarrollados (25% a 50%).¹³ La infección suele adquirirse en la infancia, y a la edad de 10 años el 50% del los niños de los países en desarrollo ya son portadores de *Helicobacter pylori*.¹⁴ Las tasas de prevalencia son menores en los países con mejor nivel económico que en los países más pobres.¹⁵ Las tasas de prevalencia disminuyeron en los países desarrollados,^{15,16} probablemente debido al llamado "efecto cohorte". En la era de "los microbios emergentes", *Helicobacter pylori* se "sumergió" de la universalidad a un

porcentaje menor de niños que se infectaban, especialmente en los países desarrollados.¹⁷ Se cree que la mejoría de las condiciones de vida y la introducción de los antibióticos fueron responsables de esta disminución, y casi todos los estudios epidemiológicos han sugerido que la infección por *Helicobacter pylori* se relaciona inversamente con el nivel socioeconómico.¹⁸ Por ejemplo, los blancos no hispanos que residen en los Estados Unidos presentan una menor prevalencia de esta infección que los afroamericanos y los hispanos.¹⁹

Transmisión

El modo de transmisión de *Helicobacter pylori* sigue siendo poco claro. Si bien se supone que los seres humanos son el único reservorio de esta bacteria, la forma en que se transmite desde el estómago de una persona a otra es objeto de controversia. La hipótesis más aceptada es que se transmite a través del "contacto cercano".²⁰ La presencia de la bacteria en la saliva, la placa dental y el vómito sugiere que la vía oral-oral podría ser uno de los métodos de transmisión. La segunda es la vía fecal-oral; debido a que *Helicobacter pylori* puede ser detectado en heces diarreicas, los posibles métodos de contagio consistirían en beber agua potable contaminada con heces o consumir verduras crudas que han estado expuestas a la contaminación. Aunque el estómago humano es el único reservorio conocido por *Helicobacter pylori*, los gatos domésticos y animales de corral pueden ser infectados por una bacteria similar conocida como *Helicobacter heilmanii*. Este organismo es capaz de colonizar el estómago humano, causando una gastritis crónica activa que es generalmente más leve que la gastritis por *Helicobacter pylori*. Aún queda por esclarecer si este organismo está asociado con la enfermedad de úlcera péptica y el cáncer gástrico.

Epidemiología del cáncer gástrico

Tendencias demográficas

Las estadísticas han demostrado que existe una disminución global en la incidencia de cáncer gástrico distal, pero sigue siendo común y ocupa el segundo lugar en mortalidad por cáncer en todo el mundo.^{21,22} La razón de la disminución de la incidencia de cáncer gástrico se desconoce, ya que esta tendencia se observaba incluso antes del descubrimiento de *Helicobacter pylori*. Por el contrario, el cáncer de cardias gástrico ha ido en aumento durante las últimas tres décadas, y casi la mitad de los tumores malignos de estómago entre los varones en los EE.UU. y el Reino Unido se localizan a nivel del cardias gástrico.^{23,24} De igual modo, durante el mismo período se detectó una tendencia al alza en el adenocarcinoma de esófago. Los expertos creen que la enfermedad por reflujo gastroesofágico, la obesidad y el esófago de Barrett están vinculados con esta tendencia. Las neoplasias del cardias gástrico y del esófago distal comparten características epidemiológicas similares, por lo que podrían ser parte de una misma entidad.

Distribución geográfica

Las tasas de incidencia de cáncer gástrico son muy diferentes en todo el mundo, y son especialmente más altas en Japón y Corea.²⁵⁻²⁷ El adenocarcinoma gástrico que no compromete el cardias tiene altas tasas de incidencia en el Este de Asia, Europa oriental y América Central y del Sur, mientras que el Norte y el Sur de Asia, América del Norte, Australia y Nueva Zelanda tiene bajas tasas de incidencia. La incidencia de los tumores gástricos proximales está en aumento en el mundo occidental; en contraste, en Japón siguen predominando

los tumores distales, a pesar de haberse observado un aumento relativo de la proporción de tumores proximales entre los varones.²⁸ Diversos estudios han demostrado que cuando las poblaciones de las zonas de alto riesgo migran a zonas con una baja incidencia de esta entidad, el riesgo de incidencia disminuye considerablemente y las siguientes generaciones adquieren niveles de riesgo similares a los de las poblaciones nativas.²⁹ Esta importante observación sugiere que la enfermedad está modulada por factores ambientales y dietarios.

Sexo, edad y distribución étnica

La proporción de hombres y mujeres para el cáncer gástrico que no compromete el cardias es de aproximadamente 2:1. Las personas de raza negra y los individuos de bajo nivel socioeconómico de los países en desarrollo tienen altas tasas de incidencia. La incidencia aumenta progresivamente con la edad, con un pico entre la quinta y séptima décadas de vida. Por el contrario, el cáncer de cardias gástrico afecta a los hombres cinco veces más que a las mujeres y a los individuos de raza blanca dos veces más que a los de raza negra.³⁰ Los polimorfismos genéticos pueden explicar la variación en la susceptibilidad al cáncer de estómago de acuerdo con la localización del tumor.³¹ Los resultados anteriores sugieren que ambos tipos de adenocarcinoma representan diferentes entidades con un comportamiento biológico distinto, lo cual puede ser útil para la terapia y el pronóstico.

Consideraciones patológicas

La mayoría de las neoplasias de estómago son adenocarcinomas, que consisten en dos grandes tipos histológicos. El adenocarcinoma bien diferenciado de tipo intestinal se presenta sobre un fondo de gastritis predominante en el cuerpo gástrico, con atrofia glandular y metaplasia intestinal, mientras que el tipo difuso está relacionado con pangastritis, sin atrofia. El adenocarcinoma de tipo intestinal predomina en el sexo masculino, los sujetos de raza negra y las personas de edad avanzada, mientras que el tipo difuso no muestra diferencias en la proporción de sexos y suele afectar a personas más jóvenes. Por otra parte, mientras que los tumores de tipo intestinal se producen con más frecuencia en las zonas de incidencia alta, los de tipo difuso tienen una distribución geográfica bastante uniforme.³²

Factores de riesgo

Muchos factores han sido implicados en la carcinogénesis gástrica antes de la publicación del primer artículo de referencia sobre *Helicobacter pylori* y su asociación con enfermedades gastroduodenales. Poco después de dicha publicación, una serie de estudios postuló la relación entre esta bacteria y el cáncer gástrico, en especial las neoplasias del estómago distal.^{33,34} Es interesante observar que cuando Marshall propuso la asociación por primera vez, en 1983, ni siquiera existía acuerdo entre los médicos y científicos sobre su relación con la gastritis.^{35,36} Una década más tarde, en 1994, a pesar de que los resultados eran contradictorios, la Agencia Internacional para la Investigación del Cáncer (AIIIC) clasificó a *Helicobacter pylori* como un carcinógeno humano de Grupo 1.³⁷

Datos epidemiológicos sobre la asociación entre *Helicobacter pylori* y el cáncer gástrico

Consistencia

Varios estudios epidemiológicos en seres humanos han arrojado resultados que conectan la infección por

Helicobacter pylori con el cáncer gástrico. Se dice que una asociación es coherente cuando los resultados son reproducibles en diferentes entornos utilizando diferentes métodos. En el caso de *Helicobacter pylori* y el cáncer gástrico, se ha demostrado una asociación positiva en aproximadamente el 50% de los estudios, mientras que la otra mitad de los trabajos mostraron una asociación negativa.³⁸⁻⁴⁰ Por lo tanto, no existe consistencia en los datos que relacionan la infección por *Helicobacter pylori* con el cáncer gástrico.

Fuerza de la asociación

Tal como ocurre con la consistencia, se observa una considerable variación en la fuerza de asociación entre *Helicobacter pylori* y el cáncer gástrico. En algunos estudios en los que se ha encontrado una asociación negativa los *odds ratio* (OR) llegan a ser tan bajos como 0.54, con un intervalo de confianza del 95% (IC 95%), mientras que en aquellos que muestran una asociación positiva, los OR llegan a 13.3 con un IC 95%.^{41,42} La fuerza de la asociación promedio de varios metanálisis arrojó un OR de 2.0.

Especificidad

A pesar de que *Helicobacter pylori* se encuentra casi exclusivamente en el estómago humano, y está asociado con la aparición de gastritis, úlcera péptica y cáncer gástrico, también se lo ha implicado en enfermedades que no afectan el estómago, por ejemplo, retraso del crecimiento intrauterino,⁴³ cardiopatía isquémica,⁴⁴ encefalopatía hepática,⁴⁵ tiroiditis autoinmune⁴⁶ y enfermedad de Parkinson.⁴⁷ Por lo tanto, hasta el momento los datos demuestran que *Helicobacter pylori* carece de asociaciones específicas con enfermedades, ya sea dentro como fuera del estómago humano.

Relación dosis-respuesta

Se cree que una mayor densidad de colonización de la mucosa gástrica por *Helicobacter pylori* a lo largo del tiempo aumenta el riesgo de cáncer gástrico. También se sabe que la infección por *Helicobacter pylori* provoca una respuesta inflamatoria crónica al cabo de muchos años,⁴⁸ lo que a su vez puede llevar a una alteración biológica de la mucosa gástrica, allanando el camino para la aparición del cáncer.

Plausibilidad biológica

La posible asociación entre los agentes infecciosos y el cáncer se ha propuesto desde hace siglos, pero fue sólo en la última década que se propusieron sugerencias y manifestaciones fuertes, en particular para el virus del papiloma humano (VPH), los virus de hepatitis B y C, el virus de Epstein-Barr (VEB), el virus del herpes humano tipo 8 (HHV-8) y *Schistosoma haematobium*. Parece posible que *Helicobacter pylori* puede causar cáncer gástrico,⁴⁹⁻⁵¹ pero los mecanismos exactos no están claros.

Coherencia

Para que una asociación sea coherente, debe estar de acuerdo con las teorías y conocimientos actuales sobre el tema en cuestión. En el caso de *Helicobacter pylori* y su relación con el cáncer gástrico, los estudios epidemiológicos muestran una asociación muy clara entre el agente y la enfermedad en algunas zonas donde la alta prevalencia de infección se correlaciona con una alta incidencia de cáncer gástrico, como en Japón.^{52,53} Sin embargo, en otras áreas de alta prevalencia de infección por *Helicobacter pylori* se ha encontrado una baja

incidencia de cáncer gástrico, lo cual dio origen al llamado "enigma africano".^{54,55}

Estudios experimentales en seres humanos

La asociación entre *Helicobacter pylori* y cáncer gástrico sólo puede determinarse en forma concluyente si los ensayos controlados muestran que la prevención o erradicación de la infección por *Helicobacter pylori* es capaz de prevenir la aparición de cáncer gástrico. Para probar esto, se llevó a cabo un ensayo prospectivo en seres humanos, aleatorizado, controlado con placebo. Ochocientos diecisiete pacientes infectados por *Helicobacter pylori* recibieron un tratamiento de erradicación y 813 recibieron placebo. Ambos grupos fueron seguidos durante 7.5 años. No se observaron diferencias significativas en la incidencia de cáncer gástrico entre los dos grupos ($p = 0.33$),⁵⁶ pero los críticos observaron que el estudio había sido detenido demasiado pronto. En un ensayo similar, pero no aleatorizado, realizado por Kamada y col., 1 787 pacientes infectados por *Helicobacter pylori* recibieron tratamiento de erradicación y fueron seguidos durante 9 años.⁵⁷ Veinte pacientes (1.1%) contrajeron cáncer gástrico, y en 6 de 105 (5.7%) sujetos que habían sido sometidos a una resección endoscópica se demostró la presencia de cáncer gástrico temprano. Los autores de ese estudio recomendaron la vigilancia endoscópica luego de la erradicación de *Helicobacter pylori*, a fin de detectar los casos de cáncer gástrico temprano oculto.

Se han realizado varios metanálisis para evaluar la relación entre *Helicobacter pylori* y el cáncer gástrico. Muchos de ellos informaron heterogeneidad y falta de consistencia en los estudios examinados; sin embargo, algunos encontraron una relación consistente entre el agente y la enfermedad. En particular, cinco metanálisis informaron que la infección por *Helicobacter pylori* se relaciona con un aumento de dos veces en el riesgo de cáncer gástrico.^{38-40,58,59} La fuerza de la asociación y la consistencia comunicados en esos metanálisis en cuanto a la falta de heterogeneidad sugieren que las observaciones son fiables. Los OR combinados de esos cinco estudios variaron entre 1.92 y 2.56, con un promedio de 2.28 y un IC de 1.35 a 3.55.

Estudios experimentales en animales

A partir de los postulados de Koch, que fueron revisados en 1976,⁶⁰ se puede establecer una relación causal entre un agente y una enfermedad. De acuerdo con estos postulados, el agente debe poder ser aislado mediante cultivos de muestras de todos los pacientes que presentan la enfermedad, y no debe asociarse con cualquier otra enfermedad. En la actualidad, el 50%³⁸⁻⁴⁰ de los estudios con seres humanos y experimentos con animales informan una relación positiva entre *Helicobacter pylori* y el cáncer gástrico, pero sólo el 1% de los individuos infectados llega a padecer cáncer gástrico. Se ha sugerido que *Helicobacter pylori* podría estar implicado en los procesos iniciales de la carcinogénesis gástrica, pero que una vez que han aparecido lesiones precursoras significativas en la mucosa gástrica, su presencia constante puede no ser necesaria para la eventual aparición de un cáncer gástrico.⁶¹

Controversias

Algunas de las controversias sobre la relación causal entre la infección por *Helicobacter pylori* y el cáncer gástrico ya se han mencionado en las secciones iniciales de esta revisión.

La prueba más convincente en contra de dicha asociación es el hecho de que *Helicobacter pylori* se vincula con otras enfermedades gastrointestinales como la gastritis crónica, la úlcera gástrica, la úlcera duodenal, el linfoma de tejido linfóide asociado a la mucosa gástrica (linfoma MALT), así como a enfermedades que no comprometen el estómago.^{43,45-47} Por ende, no puede afirmarse que *Helicobacter pylori* tenga una relación causal con el cáncer gástrico en un sentido estricto. Por otra parte, los estudios longitudinales han demostrado que, en general, tan sólo el 1% de los pacientes infectados por *Helicobacter pylori* presentan cáncer gástrico con el tiempo, aunque en ciertas poblaciones, como el Changle, en China, hasta el 20% de los sujetos infectados pueden contraer esta neoplasia. Si la relación entre *Helicobacter pylori* y el cáncer gástrico fuese de tipo "causa y efecto", lo esperable sería que todas las personas infectadas por este organismo y que no reciben el tratamiento de erradicación finalmente padecieran cáncer gástrico. En efecto, si se estima que el 50% de la población mundial está infectada, esto debería traducirse en 300 millones de casos potenciales de cáncer gástrico. Se trata de un gran número de neoplasias que serían prevenibles si existiera la relación de causalidad mencionada. Sin embargo, según los datos epidemiológicos de las estadísticas de cáncer a nivel mundial (GLOBOCAN 2002), en ese año se produjeron 933 937 casos nuevos de cáncer gástrico y 700 349 muertes por esta causa.⁵⁵

En 1994, la AIIC informó de que había pruebas suficientes para establecer la relación de "causa y efecto" entre *Helicobacter pylori* y el cáncer gástrico. A continuación, se clasificó esta bacteria dentro del Grupo 1 de carcinógenos humanos.³⁷ Sin embargo, la manera en que los expertos llegaron a esta conclusión es controvertida. El informe concluyó que "había pruebas suficientes de carcinogenicidad en seres humanos, pero no había pruebas suficientes o faltaban datos con respecto a la experimentación con animales, debido a las grandes limitaciones cualitativas y cuantitativas". En ciertos casos excepcionales, un agente puede ser clasificado como un carcinógeno del Grupo 1 cuando existen pruebas suficientes de carcinogenicidad en modelos experimentales con animales y también datos sólidos, aunque tal vez insuficientes, sobre su carcinogenicidad en seres humanos. Con respecto a *Helicobacter pylori*, se dio el caso contrario. La conclusión de la AIIC llegó cuatro años antes de que se publicasen los primeros resultados de los estudios epidemiológicos experimentales en seres humanos y sus metanálisis.^{38,62} Es claro que la conclusión de la AIIC fue prematura y llegó mucho antes que cualquier dato experimental. Desde el punto de vista de una teoría de "causa y efecto", los datos de los experimentos con animales serían esenciales antes de clasificar un agente dentro del Grupo 1. En la asociación entre la infección por *Helicobacter pylori* y la gastritis, se estableció una relación de "causa y efecto" con firmeza cuando Marshall ingirió 10 ml de unidades formadoras de colonias de *Helicobacter pylori* y presentó los síntomas diez días después. El informe de este experimento se encuentra en sus publicaciones en la Revista de Medicina de Australia^{63,64} en 1985. No queda claro por qué la AIIC llegó a esta conclusión. Cabe preguntarse si otra clasificación habría sido más apropiada, pero en ese caso, la pregunta sería: ¿cuál? Por lo tanto, actualmente parece correcto afirmar que *Helicobacter pylori* carece de una clara relación de "causa y efecto" con el cáncer gástrico, y quizá la AIIC debería considerar la reclasificación de este organismo en una categoría más apropiada.

Conclusiones

Los estudios epidemiológicos y metanálisis sobre la asociación entre *Helicobacter pylori* y el cáncer gástrico todavía arrojan datos contradictorios. Muchos metanálisis sugieren que a lo sumo existiría una relación pasiva. Además, los resultados del 50% de estos estudios realmente muestran una asociación negativa entre ambos. Tal vez la adhesión a los criterios de

Bradford Hills y a los postulados revisados de Koch permitirían asegurar una determinación más precisa de la existencia de una relación de "causa y efecto" entre *Helicobacter pylori* y el cáncer gástrico. Se necesitan otros estudios epidemiológicos y con animales, así como estudios ensayos controlados y aleatorizados preventivos que investiguen la erradicación de *Helicobacter pylori* para llegar a una conclusión definitiva.

Los autores no manifiestan conflictos de interés.

Copyright © Sociedad Iberoamericana de Información Científica (SIIC), 2012
www.sicciad.com

Bibliografía

1. Axon ATR. Relationship between *Helicobacter pylori* gastritis, gastric cancer and gastric acid secretion. *Advances in Medical Sciences* 52:55-60, 2007.
2. Tanko MN, Manasseh AN, Echejoh GO, et al. Relation between *Helicobacter Pylori*, inflammatory (neutrophil) activity, chronic gastritis, gastric atrophy and intestinal metaplasia. *Nig J Clin Pract* 11(3):210-214, 2008.
3. Takafumi A, Yasukuyi G, Osamu M, et al. Causal role of *H. pylori* infection in gastric cancer. *World J Gastroenterol* 12(2):181-186, 2006.
4. Brown LM. *Helicobacter pylori* epidemiology and routes of transmission. *Epidemiol Rev* 22:283-297, 2000.
5. Vahid M, Masha M, Hamid MS, Mohamme RZ. *Helicobacter pylori* infection and expression of DNA mismatch repair proteins. *World J Gastroenterol* 14(43):6717-6721, 2008.
6. Ihsan A, Maysloon A, Abdulmohsin J, Saad H. Clinical findings and prevalence of *Helicobacter pylori* in patients with gastritis B in Al-Basrah Governorate. *OMJ* 24(3):208-211, 2009.
7. Cansel T, Mustafa E, Nukhet B, Sibel Y, Elife E, Benan K. *Helicobacter pylori* and histopathological findings in patients with dyspepsia. *Turk J Gastroenterol* 22(2):122-127, 2011.
8. Tanko MN, Echejoh GO, Mandong BM, Manasseh AN, Malu OA. Gastric histopathological findings in mucosal biopsies of symptomatic patients in Jos, Central Nigeria. *Nig J Med* 16(2):113-118, 2007.
9. Bruce ED, Hartley C, Martin JB. *Helicobacter pylori*. *Clin Microbiol Rev* 10(4):720-741, 1997.
10. Jones DM, Lessells AM, Eldridge J. *Campylobacter-like* organisms on the gastric mucosa: culture, histological and serological studies. *J Clin Path* 37:1002-1006, 1984.
11. Langerberg ML, Tybat GNJ, Schipper MEI, Rietra PGM, Zanen HG. *Campylobacter-uke* organisms in the stomach of patients and healthy individuals. *Lancet Inf Dis* 323(8390): 1348-1349, 1984.
12. McNulty CMA, Watson DM. Spiral bacteria of the gastric antrum. *Lancet Inf Dis* 323 (8385):1068-1069, 1984.
13. Segal I, Ally R, Mitchell H. *Helicobacter pylori*-an African perspective. *Q J Med* 94:561-565, 2001.
14. Personnet J. *Helicobacter pylori*: The size of the problem. *Gut* 43(1):6-9, 1998.
15. Personnet J. The incidence of *Helicobacter pylori* infection. *Aliment Pharmacol Ther* 9:45-51, 1995.
16. Personnet J, Blaser MJ, Perez-Perez GI, Hargrett-Bean N, Tauxe RV. Symptoms and risk factors of *Helicobacter pylori* infection in a cohort of epidemiologists. *Gastroenterol* 102:4-46, 1998.
17. Banatvala N, Mayo K, Megradd F, Jenings R, Deeks JJ, Feldman R. The cohort effect and *Helicobacter pylori*. *J Inf Dis* 219-221, 1993.
18. German RA, Guadalupe A, Geny FZ. *Helicobacter pylori*. Recent advances in the study of its pathogenicity and prevention. *Salud Publica Mex* 43:237-247, 2001. English version available at <http://www.insp.mx/salud/index.html>.
19. Eslick GD. *Helicobacter pylori* infection causes gastric cancer? A review of the epidemiological, meta-analytic and experimental evidence. *World J Gastroenterol* 12(19):2991-2999, 2006.
20. Dominci P, Bellentani S, Di Biase AR, et al. Familial clustering of *Helicobacter pylori* infection: Population-based study. *Br Med J* 319(7209):537-540, 1999.
21. Aba R, Gerardo N. Diet, *Helicobacter pylori* infection and gastric cancer: Evidence and controversies. *World J Gastroenterol* 13(21):2901-2912, 2007.
22. Annie OOC, Benjamin CYW, Shui KL. Gastric cancer: past, present and future. *Can J Gatsroenterol* 15(7):469-474, 2001.
23. Brown LM, Devesa SS. Epidemiologic trends in oesophageal and gastric cancer in the United States. *Surg Oncol Clin N Am* 11:235-256, 2002.
24. Parkin DM, Whelan SL, Ferlay J. Cancer incidence in five continents, Vol. VII. Lyon, France: IARC 822-823, 1997.
25. Stewart BW, Kleihues P. *World Cancer Report* Lyon: IARC Press, 2003.
26. Yamamoto S. Stomach cancer incidence in the world. *Jpn J Clin Oncol* 31:471, 2001.
27. Nomura A. Stomach cancer. In: Schottenfeld D, Fraumeni JF, eds. *Cancer Epidemiology and prevention* 2nd edn. New York, NY, Oxford University Press pp. 707-724, 1996.
28. Liu Y, Kaneko S, Sobue T. Trends in reported incidences of gastric cancer by tumour location from 1975 to 1989 in Japan. *Int J Epidemiol* 33(4):808-15, 2004.
29. Michael AJ, McCall MG, Hartshorne JM, Woodings TL. Patterns of gastrointestinal cancer in European migrants to Australia: The role of dietary change. *Int J Cancer* 25:431-437, 1980.
30. El-Serag HB, Mason AC, Petersen N, Key CR. Epidemiological differences between adenocarcinoma of the oesophagus and adenocarcinoma of the gastric cardia in the USA. *Gut* 50:368-372, 2002.
31. Shen H, Xu Y, Qian Y, et al. Polymorphisms of the DNA repair gene XRCC1 and risk of gastric cancer in a Chinese population. *Int J Cancer* 88:601-606, 2000.
32. Munoz N, Correa P, Cuello C, Duque E. Histologic types of gastric adenocarcinoma in high- and low-risk areas. *Int J Cancer* 3:809-818, 1968.
33. Fielding JWL, Powell J, Allum WH. *Cancer of the stomach*. London: The MacMillan Press, 1989.
34. IARC Unit of Descriptive Epidemiology: WHO Cancer Mortality databank. *Cancer Mondial* (2001), available from URL: www-dep.iarc.fr/ataava/globocan/who/htm.
35. McNulty CA. The discovery of *Campylobacter-like* organisms. *Curr Top Microbiol Immunol* 241:1-9, 1999.
36. Allen P. What is the story of *Helicobacter pylori*? *Lancet* 357-694, 2001.
37. Schistosomes, liver flukes and *Helicobacter pylori*. IARC Working Group on the Evaluation of carcinogenic risks to humans. Lyon 7-14 June 1994. *IARC Monogr Eval Carcinog Risks Hum* 61:1-241, 1994.
38. Huang JQ, Sridhar S, Chen Y, Hunt RH. Meta-analysis of the relationship between *Helicobacter pylori* seropositivity and gastric cancer. *Gastroenterol* 114:1169-1174, 1998.
39. Eslick GD, Lim LL, Byles JE, Xia HH, Talley NJ. Association of *Helicobacter pylori* infection with gastric carcinoma: a meta-analysis. *Am J Gastroenterol* 94:2373-2379, 1999.
40. Danesh J. *Helicobacter pylori* and gastric cancer: a systematic review of epidemiological studies. *Aliment Pharmacol Ther* 13:851-856, 1999.
41. Esteveens J, Fidalgo P, Tendeiro T et al. Anti-*Helicobacter pylori* antibodies prevalence and gastric adenocarcinoma on Portugal: a report of a case control study. *Eur J Cancer Rev* 2:377-380, 1993.
42. Kikuchi S, Wado O, Nakajira T et al. Serum anti-*Helicobacter pylori* antibody and carcinoma among adults: Research Group on Prevention of gastric cancer among young Adults. *Cancer* 75:2759-2793, 1995.
43. Eslick GD, Yan P, Xia HH, Murray H, Spurrett B, Talley NJ. Foetal intrauterine growth restriction with *Helicobacter pylori* infection. *Aliment Pharmacol Ther* 16:1677-1682, 2002.
44. Aceti A, Are R, Sabino G et al. *Helicobacter pylori* active infection in patients with acute coronary heart disease. *J Infect* 49:8-12, 2004.
45. Zullo A, Hassan C, Morimi S. Hepatic encephalopathy and *Helicobacter pylori*: a critical appraisal. *J Clin Gastroenterol* 37:164-168, 2003.
46. Tomasi PA, Dore MP, Fanciulli G, Sancin F, Realdi G, Delitala G. Is there anything to the reported association between *Helicobacter pylori* infection and autoimmune thyroiditis? *Dig Dis Sci* 50:385-388, 2005.
47. Pierantozzi M, Pietrousti A, Galante A et al. *Helicobacter pylori*-induced reduction of acute levodopa absorption in Parkinson's disease patients. *Ann Neurol* 50:686-687.
48. Israel DA, Peek RM. Pathogenesis of *Helicobacter pylori*-induced gastric inflammation. *Aliment Pharmacol Ther* 15:1271-1290, 2001.
49. Yamaguchi N, Kakizoe T. Synergistic interaction between *Helicobacter pylori* gastritis and gastric cancer. *Lancet Oncol* 2:88-94, 2001.
50. Peek RM, Blaser MJ. *Helicobacter pylori* and gastrointestinal adenocarcinomas. *Nat Rev Cancer* 2:28-37, 2002.
51. Xia HH, Talley NJ. Apoptosis in gastric epithelium induced by *Helicobacter pylori* infection: implications in gastric carcinogenesis. *Am J Gastroenterol* 96:16-26, 2001.
52. Crespi M, Citarda F. *Helicobacter pylori* and gastric cancer: an overrated risk? *Scand J Gastroenterol* 31:1041-1046, 1996.
53. Tajima K. Challenging epidemiological strategy for paradoxical evidence on the risk of gastric cancer from *Helicobacter pylori* infection. *Jpn J Clin Oncol* 32:275-276, 2002.
54. Lunet N, Barros H. *Helicobacter pylori* and gastric: facing the enigmas. *Int J Cancer* 106:953-960, 2003.
55. GLOBOCAN (2002): IARC, Lyon France (<http://www.dep.iarc.fr/>).
56. Wong BC, Lam SK, Wong WB, et al. *Helicobacter pylori* eradication to prevent gastric cancer in a high risk region of China: a randomized controlled trial. *JAMA* 291:187-194, 2004.
57. Kamada T, Hata J, Sugiu K, et al. Clinical features of gastric cancer discovered after successful eradication of *Helicobacter pylori*: results from a 9-year prospective follow-up study in Japan. *Alimen Pharmacol Ther* 21:1121-1126, 2005.
58. Xue FB, Xu YY, Wan Y, Pan BR, Ren J, Fan DM. Association of *Helicobacter pylori* with gastric cancer: a meta-analysis. *World J Gastroenterol* 7:801-804, 2001.
59. Axon A. Review article: Gastric cancer and *Helicobacter pylori*. *Aliment Pharmacol Ther* 16(4):83-88, 2002.
60. Evans AS. Causation and disease: a chronological journey. The Thomas Parran Lecture. *Am J Epidemiol* 108:249-258, 1978.
61. Dixon MF, Ganta RM, Yardley JH, Correa P. Classification and grading of gastritis: The Updated Sydney System. *Am J Surg Pathol* 20:1168-1181, 1996.

Amplíe el contenido
del ejemplar impreso.

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



Ingrese a

www.siicsalud.com/main/trabajosdistinguidos.php

Consulte los números anteriores en

www.trabajosdistinguidos.com

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



Sociedad Iberoamericana
de Información Científica

Informes seleccionados

Amplias reseñas y trabajos de extensión convencional seleccionados de la literatura médica universal, resumidos en una o dos páginas. Los textos se redactan en español en base a las pautas de estilo editorial de los resúmenes SIIIC que sintetizamos en los siguientes principios: calidad literaria, brevedad, objetividad y fidelidad a las opiniones de los autores.

Reseñas seleccionadas

1 - Quimioterapia Adyuvante para el Cáncer de Colon en Estadio II con Factores de Mal Pronóstico

O'Connor E, Greenblat D, Smith M y colaboradores

University of Wisconsin, Madison, EE.UU.

[Adjuvant Chemotherapy for Stage II Colon Cancer with Poor Prognostic Features]

Journal of Clinical Oncology 29(25):3381-3388, Sep 2011

La quimioterapia adyuvante suele utilizarse en pacientes con cáncer de colon en estadio II que presentan factores de mal pronóstico. Sin embargo, este tratamiento no produciría beneficios sobre la supervivencia de los pacientes con enfermedad en estadio II, presenten o no factores de mal pronóstico.

La resección quirúrgica completa es el tratamiento de elección para los pacientes con cáncer de colon locorreccional (estadios I, II y III). El beneficio adicional sobre la supervivencia que brinda la quimioterapia adyuvante parece depender del estadio: los pacientes en estadio III (ganglios positivos) gozan de un incremento absoluto del 10% en la supervivencia a 5 años luego de 6 meses de quimioterapia basada en fluorouracilo. Sin embargo, este beneficio no ha podido ser demostrado en los pacientes con enfermedad en estadio II (ganglios negativos). De hecho, un reciente metanálisis concluyó que la información disponible hasta el momento no avala el uso rutinario de quimioterapia en pacientes con cáncer de colon en estadio II, y cita un posible incremento del 2% al 4% en la supervivencia absoluta, el cual no resulta estadísticamente significativo.

A pesar del efecto no comprobado sobre la supervivencia, la administración de quimioterapia adyuvante en los pacientes con enfermedad en estadio II constituye una práctica habitual. Un estudio señaló que este tipo de terapia es administrada en el 27% de los pacientes en estadio II.

Asimismo, las normativas actuales sugieren que los siguientes signos de mal pronóstico podrían llevar a considerar razonablemente el uso de este tipo de terapia: niveles de antígeno carcinoembrionario preoperatorio elevados (mayor de 5 ng/ml), obstrucción o perforación intestinal, necesidad de cirugía de urgencia, estadio T4 (extensión a órganos adyacentes), resección ganglionar inadecuada (menos de 12 ganglios linfáticos) o invasión peritumoral linfática o venosa. De todos modos, si bien estas características se asocian con resultados desfavorables, no existe ningún indicio de que su presencia pueda predecir una respuesta favorable a la quimioterapia adyuvante.

Sobre la base de esta información, se llevó a cabo un estudio con el fin de investigar el efecto de la quimioterapia

sobre la supervivencia a 5 años en tres tipos de pacientes: aquellos con cáncer de colon en estadio II sin signos de mal pronóstico, enfermos con cáncer de colon en estadio II con algún signo de mal pronóstico y pacientes con cáncer de colon en estadio III. La hipótesis del trabajo consistió en que la quimioterapia adyuvante mejoraría la evolución de los pacientes en estadio II con signos de mal pronóstico, efecto que pudo haberse pasado por alto en ensayos clínicos realizados con anterioridad debido a que éstos tendrían un poder estadístico insuficiente para detectar cambios clínicamente relevantes.

Pacientes y métodos

A los fines del estudio, se utilizó una extensa base de datos de la cual se identificaron pacientes de 66 años o más que recibieron el diagnóstico de adenocarcinoma de colon en estadio II o III entre 1992 y 2005. Se seleccionó a aquellos enfermos sometidos a resección primaria del tumor con fines curativos dentro de los 6 meses del diagnóstico, y se excluyó a aquellos operados con fines presumiblemente paliativos.

El principal resultado evaluado fue la mortalidad total a 5 años, definida como el deceso producido dentro de los 5 años posteriores a la cirugía primaria de cáncer de colon. Asimismo, se identificó todo paciente que hubiera recibido quimioterapia adyuvante. Los signos identificados como de mal pronóstico fueron los siguientes: perforación u obstrucción intestinal, cirugía de urgencia, estadio T4, histología indiferenciada o desfavorable y menos de 12 ganglios linfáticos examinados.

Además, de cada caso se registraron datos como sexo, fecha de nacimiento, origen étnico, estado civil, nivel de educación, nivel socioeconómico y región geográfica de procedencia, así como las hospitalizaciones en el año previo al diagnóstico, las complicaciones intrahospitalarias, las reinternaciones y las consultas al oncólogo dentro de los 30 días posteriores al alta luego de la cirugía.

Resultados

Se identificaron 43 032 pacientes que reunían los criterios de inclusión, de los cuales 6 234 pertenecían al grupo de pacientes en estadio II sin signos de mal pronóstico, 18 613 al grupo en estadio II con algún signo de mal pronóstico, y 18 185 al grupo en estadio III. De los del grupo en estadio II sin signos de mal pronóstico, el 19% recibió quimioterapia adyuvante, en comparación con el 21% del grupo de pacientes en estadio II con algún signo de mal pronóstico y el 57% de los del grupo en estadio III.

En cuanto a las características de los participantes, en comparación con los que no recibieron quimioterapia, los que la recibieron eran más jóvenes, tenían mayor probabilidad de ser varones y casados, y tenían un menor número de enfermedades concomitantes. Aunque la mayor parte de los tumores se localizaban en el colon derecho, en los enfermos que recibieron quimioterapia adyuvante se encontró una proporción más alta de tumores del lado izquierdo. A su vez, en el grupo del estadio II con algún signo de mal pronóstico, se halló una mayor proporción de pacientes con perforación, estadio T4 e histología desfavorable en aquellos pacientes



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

sometidos a quimioterapia adyuvante comparado con los sometidos a dicha terapia. Esta relación no fue observada para los otros signos de mal pronóstico (cirugía de urgencia, obstrucción y menos de 12 ganglios explorados).

El análisis de supervivencia de los modelos no ajustados demostró que la quimioterapia adyuvante genera un beneficio significativo en todos los grupos. Sin embargo, cuando se incluyeron características relevantes de los pacientes y de la enfermedad como covariables, sólo el grupo de pacientes con enfermedad en estadio III siguió obteniendo una reducción significativa en la tasa de mortalidad. Asimismo, según un análisis en el que se comparó la supervivencia total a 5 años entre los pacientes tratados y no tratados de cada grupo, sólo se hallaron diferencias significativas en el grupo de pacientes en estadio III, pero no se observaron diferencias estadísticamente significativas en ninguno de los dos grupos en estadio II.

Discusión

El principal objetivo del presente trabajo fue determinar el grado de beneficio sobre la supervivencia global a 5 años que confiere la quimioterapia adyuvante en pacientes con cáncer de colon en estadio II que presentan signos de mal pronóstico. Si bien estas características permiten distinguir un subgrupo de pacientes en estadio II que presentan peores resultados en cuanto a la supervivencia en comparación con el resto de los pacientes de estadio II, no han permitido predecir ningún beneficio sobre la mortalidad en la población en estudio. El tamaño de la cohorte analizada sólo ha permitido detectar una diferencia absoluta del 2% en la supervivencia a 5 años, la cual podría atribuirse a la quimioterapia, pero esta diferencia no es estadísticamente significativa.

Es interesante destacar que el uso de quimioterapia no produjo diferencias en la evolución de los pacientes del grupo en estadio II con signos de mal pronóstico ni en la de los enfermos del grupo en estadio II sin signos de mal pronóstico, lo que sugiere que estos signos no serían relevantes para la toma de decisiones terapéuticas.

Por otra parte, los autores señalan que el presente trabajo tiene algunas ventajas importantes con respecto a investigaciones previas. A diferencia de otras investigaciones en los que participaron principalmente pacientes con cáncer de colon en estadio III, la población del presente estudio obtuvo suficiente poder estadístico como para detectar diferencias clínicamente significativas en la supervivencia de pacientes con enfermedad en estadio II. Además, se destaca que éste es el único trabajo publicado hasta la fecha que evalúa específicamente el subgrupo de pacientes en estadio II que presentan signos de mal pronóstico.

La mediana de edad para el diagnóstico de cáncer de colon es de 70 años; no obstante, muchos adultos mayores han sido excluidos de los ensayos aleatorizados o se han vuelto no elegibles debido a la presencia de enfermedades concomitantes relacionadas con la edad. La población evaluada en el presente estudio presenta una distribución etaria más realista (el 68% tenían más de 75 años al momento del diagnóstico) e incluye pacientes con mayor nivel de comorbilidad y riesgo que el típicamente permitido en los ensayos aleatorizados, lo cual facilita la generalización a la población de adultos mayores. Estos factores, sobre todo la inclusión de personas de mayor edad y con menor supervivencia posoperatoria en comparación con otros estudios, explicaría la relativamente baja utilización de quimioterapia hallada en el presente análisis, incluso en los pacientes con enfermedad en estadio III.

Las limitaciones del estudio incluyen la incapacidad para investigar el papel que cumplen dos signos de mal pronóstico

ya conocidos, como el nivel de antígeno carcinoembrionario y la presencia de invasión linfovascular (información no disponible en la base de datos utilizada). Estas características podrían estar indicando una enfermedad más avanzada localmente, pero se desconoce su influencia sobre la quimioterapia o sus beneficios subsecuentes. Asimismo, el estudio incluyó pacientes de 66 años o más al momento del diagnóstico, lo que limitaría su aplicabilidad a personas más jóvenes. De todos modos, dado que más del 60% de los casos de cáncer colorrectal se detectan en personas mayores de 65 años, los hallazgos del presente trabajo deberían ser adecuados para la mayoría de los pacientes con cáncer de colon.

Por último, los signos de mal pronóstico considerados en este análisis y descritos en las guías ya publicadas no constituyen un mecanismo clínico preciso para la identificación de pacientes de alto riesgo con cáncer de colon en estadio II. En este sentido, están siendo investigados en ensayos clínicos factores genéticos e histológicos específicos con el fin de identificar subgrupos de pacientes en estadio II en quienes la quimioterapia ofrezca un beneficio significativo sobre la supervivencia.

Conclusión

En el presente estudio, los pacientes con cáncer de colon en estadio II, aun aquellos que presentaban signos de mal pronóstico, no obtuvieron un beneficio significativo a partir de la quimioterapia adyuvante. Dada la frecuencia de uso de la quimioterapia en esta población de adultos mayores, se sugiere que, en la práctica, muchos pacientes pueden estar recibiendo este tipo de terapia con una relación desfavorable entre riesgo y beneficio.

 Información adicional en www.sicisalud.com/dato/resic.php/126238

2 - Lisis de la Expresión de Genes del Virus de Epstein-Barr y del Herpesvirus del Sarcoma de Kaposi Inducida por el Bortezomib: Estrategias de Oncólisis

Reid E

Moore UCSD Cancer Center, La Jolla, EE.UU.

[Bortezomib-Induced Epstein-Barr Virus and Kaposi Sarcoma Herpes Virus Lytic Gene Expression: Oncolytic Strategies]

Current Opinion in Oncology 23(5):482-487, Sep 2011

Los gamma herpesvirus son agentes infecciosos oncogénicos, en especial en pacientes inmunocomprometidos. Por distintos mecanismos que parecen involucrar la inhibición de los proteosomas, el bortezomib parece representar una alternativa terapéutica mediada por la activación viral lítica en las células neoplásicas.

Se admite la participación de agentes infecciosos en más del 20% de los tumores malignos en los seres humanos. Tanto el virus de Epstein-Barr (VEB) como el herpesvirus tipo 8 (KSHV) son dos de los virus asociados de forma más destacada con el cáncer. Ambos agentes forman parte de la familia de los herpesvirus gamma (HVG) y se caracterizan por permanecer latentes en los linfocitos.

Se señala que las estrategias que emplean la activación lítica de los virus constituye una nueva alternativa de la terapia antitumoral. El bortezomib es un inhibidor de los proteosomas

que actúa como potente inductor del ciclo lítico de ambos virus. En esta revisión, se describen los datos preclínicos y clínicos que permiten fundamentar el uso de bortezomib para la terapia de los cánceres asociados con HVG.

Neoplasias relacionadas con HVG

El VEB fue el primer agente infeccioso vinculado con el cáncer. Este virus se relaciona con el linfoma de Burkitt, otros linfomas no Hodgkin, el carcinoma nasofaríngeo, el linfoma de Hodgkin y el cáncer gástrico, entre otros. En el marco de la epidemia de sida de mediados de la década de 1980, se reconoció un incremento de la incidencia de los linfomas asociados con el VEB y del sarcoma de Kaposi. Esta neoplasia, así como el linfoma primario de los derrames (LPD), el linfoma plasmoblástico y la forma multicéntrica de la enfermedad de Castleman (ECM), se vinculan con el KSHV.

La mayor parte de estas neoplasias relacionadas con el HVG presentan mayor prevalencia en los pacientes inmunocomprometidos, en especial en los sujetos con sida. En el estudio *United States HIV/AIDS Cancer Match*, se observó que las tasas estandarizadas de incidencia de las neoplasias asociadas con VEB y KSHV eran superiores en los individuos con sida, en comparación con los índices de la población general. Si bien la aparición de la terapia antirretroviral de gran actividad se asoció con una mejoría global de la calidad de vida y la supervivencia de estos pacientes, estas tasas se han mantenido elevadas en relación con el linfoma de Hodgkin. Además de la mayor incidencia de las neoplasias relacionadas con los HVG en los enfermos infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) o con sida, la proporción relativa de muchos de estos cánceres resulta también superior. Se señala que alrededor del 90% de los casos de linfoma de Hodgkin se asocian con el VEB en los pacientes VIH positivos, en comparación con el 33% descrito en la población general. Las tasas respectivas para el linfoma difuso de linfocitos B grandes son de 30% contra 10% a 20%.

Un componente observado de forma constante en las neoplasias malignas relacionadas con los HVG es la presencia del virus en estado latente en las células tumorales. Se cita que algunos productos del genoma viral del KSHV, como *KANA* y *v-FLIP*, se expresan tanto en el sarcoma de Kaposi como en el LPD. Por otra parte, se reconocen tres formas de infección latente por VEB en función de la magnitud de la expresión génica; la expresión del gen *EBNA-1* se manifiesta en todas estas variantes, si bien resulta poco inmunogénica. En cambio, la latencia de tipo III se caracteriza por la expresión de nueve genes diferentes, lo que desencadena una mayor susceptibilidad a la respuesta citotóxica mediada por linfocitos T.

Estrategias oncolíticas

Se admite que la replicación viral con efecto lítico puede provocar regresión tumoral clínica. En modelos *in vitro* y en experiencias con roedores, el adenovirus modificado Onyx-015 se ha relacionado con actividad lítica en células tumorales. Del mismo modo, se ha informado de respuestas similares en estudios clínicos con paciente con formas metastásicas de cáncer colorrectal o carcinoma de cabeza y cuello. En un ensayo con sujetos con cáncer de colon en el cual se indicó terapia con 5-fluorouracilo y Onyx-015, se comprobó viremia persistente con signos clínicos y radiológicos de inflamación en la masa tumoral. Estos

parámetros se consideraron como demostración de una respuesta inmunitaria con lisis tumoral mediada por los virus, la cual se correlacionó con respuesta clínica a largo plazo incluso en sujetos con tratamiento previo intensificado con citotóxicos.

En el estudio piloto *AIDS Malignancy Consortium* (AMC), se indicó ácido valproico en pacientes con sarcoma de Kaposi, dado el leve efecto inhibitorio de este fármaco sobre la desacetilasa de histonas, con inducción de la activación lítica de KSHV. En este ensayo, se observó que, después de 8 días de tratamiento, los niveles circulantes mínimos de valproato se correlacionaron con la concentración de ARN mensajero de KSHV, aunque no se advirtieron cambios en los niveles de las proteínas líticas en las biopsias tumorales. No se informaron signos de progresión acelerada de la enfermedad o un síndrome inflamatorio provocado por el tratamiento.

Bortezomib y HVG

Las ubiquitininas y los proteosomas desempeñan un papel relevante en la regulación del ciclo celular de las células eucariontes. Estas vías son utilizadas durante la infección por diversos agentes, como VEB, KSHV y VIH. Del mismo modo, la vía de los proteosomas se asocia con la regulación de los procesos de señalización del factor nuclear kappa B (NF- κ B). El bortezomib es un fármaco antitumoral que actúa por diversos mecanismos vinculados con la inhibición del proteosoma 26S en los seres humanos. El bortezomib estabiliza las proteínas celulares asociadas con la supresión de la proliferación celular e induce la apoptosis, mediante la inhibición neta de la vía del NF- κ B.

De acuerdo con la información disponible, el bortezomib parece vincularse con efectos sobre los cánceres vinculados con los HVG. La proteína LANA sintetizada por el KSHV interactúa con la proteína p53 y el supresor tumoral von Hippel-Lindau (VHL), con degradación de los proteosomas que es mediada por la vía de la ligasa intrínseca de la ubiquitina E3. La menor actividad de la proteína p53 y del VHL se asociaría con alteraciones de la apoptosis y activación de genes relacionados con la angiogénesis, la proliferación celular y la supervivencia. Sobre la base de estos datos, el bortezomib inhibe la proliferación e induce la apoptosis en las líneas celulares del LPD, un subtipo de linfoma no Hodgkin asociado tanto con la infección por el VEB como por KSHV. La apoptosis provocada por el bortezomib parece deberse a la inhibición de las vías clásicas y alternativa del NF- κ B, con regulación en aumento de las proteínas p53, p21 y p27 y activación asociada de la cascada de las caspasas. Se advierte que la exposición de las células del LPD al bortezomib provoca efectos sinérgicos o aditivos de la acción de los citotóxicos.

En otros modelos preclínicos, se ha sugerido que la acción inhibitoria del bortezomib sobre el NF- κ B facilita la activación lítica del VEB y el KSHV. En experiencias *in vitro*, la exposición a concentraciones nanomolares de bortezomib provocó regulación en aumento de proteínas líticas del VEB con aumento de la carga viral. Se verificaron resultados similares en experiencias con líneas celulares de linfocitos B y de linfoma de Burkitt. En relación con los linfomas de linfocitos T, se ha informado que la exposición de estas células neoplásicas al bortezomib se correlaciona con la inducción de infección lítica en los elementos celulares positivos para VEB, si bien la presencia del virus no parece modular la citotoxicidad *in vitro* relacionada con el fármaco. Se agrega que, en modelos clínicos, se ha observado actividad del bortezomib en distintas neoplasias vinculadas con HVG, como el linfoma plasmoblástico, tanto en pacientes VIH positivos como en sujetos seronegativos.



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

Se señala que una posible aplicación de la inducción lítica viral comprende la inducción por lisis celular en forma dependiente de la expresión proteica. Las timidina quinasa que se expresan durante los ciclos líticos de VEB y KSHV pueden provocar la fosforilación de los análogos de nucleósidos a sus formas activas, con inhibición de la ADN polimerasa viral, entre otros efectos.

Vías alternativas

De acuerdo con la información proveniente de estudios recientes, se ha puesto en duda la hipótesis de que los efectos inhibidores del bortezomib sobre la vía del NF- κ B sean los causantes de la activación lítica de los HVG. En un ensayo *in vitro* se verificó que la terapia con bortezomib provocaba un aumento de la unión de las proteínas C/EBP-beta al promotor Zta del genoma del VEB. Asimismo, el fármaco inducía respuestas de estrés a nivel del retículo endoplásmico rugoso, en forma independiente de la vía del NF- κ B.

En coincidencia, en un caso clínico de un paciente VIH negativo con LPD positivo para VEB y KSHV, se notificó respuesta clínica a la terapia con bortezomib y doxorubicina. En el material tisular neoplásico de ese enfermo, que fue transferido a la cavidad peritoneal de roedores de experimentación, se comprobó inducción lítica de KSHV con ambos fármacos. Sin embargo, los efectos agonistas de la apoptosis mediados por bortezomib no se relacionaron con la inhibición de la vía del NF- κ B, sino con la regulación en descenso de la progresión del ciclo celular y la replicación del ADN.

Riesgos de la activación viral lítica

Entre los riesgos de estas estrategias se destacan las consecuencias no deseadas del aumento de la viremia. Entre las complicaciones a largo plazo de la inducción lítica se citan la infección de linfocitos adicionales o la aparición de reservorios en las células endoteliales, con mayor riesgo potencial de nuevas neoplasias asociados con HVG.

Uno de los síndromes relacionados con el KSHV consiste en la ECM, con inflamación sistémica, adenopatías, esplenomegalia, fiebre, hipotensión, pancitopenia, gammapatía monoclonal o policlonal y elevados niveles de interleuquina 6 y proteína C-reactiva. La ECM puede provocar insuficiencia respiratoria o renal como consecuencia de la inflamación sistémica. Dado que este proceso se origina en el marco de activación lítica de KSHV, se advierte acerca del riesgo teórico de precipitar esta enfermedad u otras reacciones inflamatorias potencialmente mortales.

Conclusiones

Los HVG son los virus asociados con mayor frecuencia con afecciones malignas, en especial en el contexto de la infección por VIH; en estos pacientes, los HVG forman parte de más de la mitad de los cánceres.

En algunos ensayos se ha validado la hipótesis de la inducción lítica de los HVG mediada por bortezomib, pero en otros modelos se ha debatido la participación de la vía del NF- κ B como mediador principal de estas acciones. Por lo tanto, en los estudios clínicos disponibles, se reconocen los efectos pleiotrópicos de la inhibición de los proteosomas. Además, se admite la complejidad para definir el pronóstico en función de estos modelos, dada la multiplicidad de vías asociadas con estas acciones farmacológicas. Se advierte así la importancia de la realización de nuevos estudios, como los ensayos en curso en los cuales se evalúa el uso de bortezomib en sujetos con sarcoma de Kaposi asociado con el sida o con linfomas vinculados con HVG.

3 - Carcinoma Sarcomatoide de Células Renales: Revisión Exhaustiva de la Biología y de las Estrategias Terapéuticas Actuales

Shuch B, Bratslavsky G, Srinivasan R y colaboradores

National Institutes of Health, Bethesda, EE.UU.

[Sarcomatoid Renal Cell Carcinoma: A Comprehensive Review of the Biology and Current Treatment Strategies]

Oncologist 17(1):46-54, Ene 2012

En la actualidad, los cánceres de riñón se clasifican en diversos subtipos histológicos; el carcinoma de células renales con transformación sarcomatoide, asociado con un pronóstico sumamente desfavorable, sin embargo, no se considera una entidad particular porque puede presentarse en combinación con cualquier otro subtipo. Por el momento no se ha definido estrategia de terapia sistémica alguna particularmente útil.

En los últimos años, los avances en el conocimiento de las anomalías moleculares vinculadas con los diferentes subtipos histológicos del cáncer renal permitieron mejorar sustancialmente el abordaje terapéutico. La caracterización de los síndromes de carcinomas de células renales (CCR) familiares, por ejemplo la enfermedad de von Hippel-Lindau, la leiomiomatosis hereditaria y el CCR, el CCR papilar hereditario y el síndrome de Burt-Hogg-Dubé, permitió una mejor comprensión de la biología de los cánceres de riñón. El CCR sarcomatoide (CCRs), asociado con un pronóstico sumamente desfavorable, sin embargo, es una excepción. Los CCRs representan alrededor del 5% de todos los CCR; por lo general el diagnóstico se efectúa en etapas avanzadas de la enfermedad. En la presente revisión, los autores resumen las características biológicas y terapéuticas de los CCRs.

Historia

En la primera mitad del siglo XX, los tumores renales con apariencia sarcomatoidea se consideraban sarcomas renales; los estudios posteriores permitieron identificar características clásicas de los CCR, motivo por el cual pasaron a considerarse carcinosarcomas; más recientemente, se reconoció el comportamiento agresivo de los CCRs. Aunque inicialmente se los clasificó como una entidad separada, la mayoría de los anatomopatólogos no coincide con este concepto, ya que los cambios sarcomatoides tienen lugar en asociación con los diferentes subtipos histológicos de los tumores renales.

A finales de la década de 1990 se identificaron numerosas anomalías cromosómicas en los CCRs; estos tumores podrían ser el resultado final de un proceso de "desdiferenciación" de los tumores renales. No obstante, en el contexto de las clasificaciones más actuales (*American Joint Committee on Cancer* y la de Heidelberg), los CCRs representan un grupo clínico particular porque se vinculan con un pronóstico muy adverso y con resistencia a la terapia sistémica.

Características histológicas

Los CCRs presentan hallazgos similares a los de los sarcomas, con células fusiformes, alta celularidad y atipia celular. Las zonas de transformación sarcomatosa, uniformes o heterogéneas, no presentan componentes epiteliales. Los patrones histopatológicos comunes simulan los fibrosarcomas o los histiocitomas fibrosos malignos; también se han referido cambios osteoides o condroides. En el 90% de los casos se observa necrosis, y en el 30%, invasión microvascular. La mayoría de los tumores tiene elementos carcinomatosos, en cantidades variables de 1% a 100%. Cuando existe necrosis

importante, el reconocimiento histológico puede ser muy difícil.

El componente epitelial puede corresponderse con cualquiera de los subtipos histológicos bien definidos de CCR; sin embargo, predomina el CCR de células claras, presente en más del 80% de los CCRs. Otros grupos, en cambio, encontraron que la transformación sarcomatosa era más frecuente en los enfermos con CCR cromóforos y menos común en los sujetos con CCR de células claras y papilares. Según las series, el 2% al 10% de los CCRs no son clasificables, ya que la histopatología es 100% sarcomatosa y no se identifican componentes epiteliales. Por el momento, no obstante, se desconoce si la identificación del componente histológico primario modifica el pronóstico o el tratamiento.

Por lo general, los CCRs se asocian con enfermedad de alto grado; en un estudio anterior, más del 30% de los CCRs se asoció con CCR de grado 1/2 de la clasificación de Fuhrman, un fenómeno que sugiere la posibilidad de que la transformación sarcomatoidea no sería consecuencia de la desdiferenciación de los CCR clásicos sino secundaria a la activación de células precursoras sarcomatosas en el tumor.

Los CCRs tienen características particulares que los diferencian de los sarcomas clásicos; por ejemplo, los sarcomas renales primarios son sumamente infrecuentes en los adultos (menos de 1% de todos los tumores malignos); en este caso, casi la mitad corresponde a leiomiomas con componentes de músculo liso, rara vez presentes en los CCRs. Además, agregan los autores, los sarcomas renales primarios no incluyen ninguna región histológicamente compatible con los CCR clásicos. Los tumores uroteliales sarcomatosos también pueden simular los CCRs. La microscopía electrónica que revela componentes epiteliales (desmosomas o la lámina basal) y la inmunohistoquímica (para identificar marcadores epiteliales y mesenquimáticos) son esenciales para confirmar el diagnóstico de CCRs y distinguirlos de los sarcomas.

En una revisión previa, la inmunohistoquímica mostró, en las regiones sarcomatoideas, citoqueratina AE1/AE3 y vimentina en el 97% y 56% de los casos, respectivamente. En cambio, la expresión de desmina y actina (marcadores del tejido mesenquimático y de los sarcomas) es muy infrecuente en los CCRs.

Caracterización molecular

Agresividad tumoral; índice proliferativo

En general se acepta que el componente sarcomatoide se asocia con un comportamiento más agresivo; sin embargo, los resultados no han sido concluyentes. Algunos grupos demostraron carcinomas de bajo grado adyacentes a los componentes sarcomatosos altamente pleomórficos y se han informado metástasis a partir de cualquier componente histológico.

Los resultados de los estudios que evaluaron el índice de proliferación como un marcador de agresividad son difíciles de interpretar porque la mayoría de los trabajos analizó la totalidad de los tumores. Al igual que otros tumores de alto grado, los CCRs tienen índices proliferativos altos, sobre la base de la expresión de Ki-67; sin embargo, en un trabajo se observó un mayor número de mitosis en las regiones sarcomatoideas, y en otro estudio se comprobó que el componente sarcomatoso expresaba más fuertemente Ki-67 en comparación con el componente carcinomatoso.

Alteraciones citogenéticas

En una investigación con hibridación genómica comparada, en 12 CCRs se constató un importante número de cambios cromosómicos (8.6 en promedio), especialmente deleciones. Las pérdidas más comunes se observaron en los cromosomas 13q (75%) y 4q (50%). En un trabajo posterior con 4 CCRs,

el patrón citogenético no se correspondió con el de los CCR de células claras, papilares o cromóforos. En opinión de los autores del estudio, los tumores sarcomatosos evolucionarían a partir de neoplasias con una biología distinta.

En otro artículo que analizó el origen clonal de los CCRs, el patrón de inactivación del cromosoma X confirmó la presencia de células progenitoras comunes en 13 de los 14 tumores de mujeres; los hallazgos en conjunto motivaron la teoría de que el componente sarcomatoso representaría un clon distinto.

Impronta proteica

En una investigación, los tumores que se originaron a partir de CCR de células claras expresaron fuertemente algunos componentes de la vía del factor inducible por hipoxia (*hypoxia-inducible factor* [HIF]), por ejemplo, el factor de crecimiento vascular del endotelio (VEGF) en las regiones sarcomatoideas; la expresión de dichos factores, en cambio, fue limitada en otros subtipos histológicos. Estas observaciones sugieren que los agentes con actividad contra el VEGF podrían ser terapéuticamente útiles.

En otros estudios en CCRs se comprobó una fuerte expresión del ligando del FAS, c-KIT y quinasa S6. Empero, los hallazgos no fueron confirmados por otros grupos.

Mutaciones genéticas

En este aspecto, la información es limitada; un grupo reveló mayor frecuencia de mutaciones de la proteína p53 en el componente sarcomatoide, en comparación con el componente carcinomatoso. Nuevamente, los hallazgos de otros estudios no fueron coincidentes, de manera tal que las mutaciones de p53 podrían no ser un determinante principal para la transformación sarcomatosa.

Manifestaciones clínicas

El estadio tumoral al momento del diagnóstico influye decisivamente en la presentación clínica del cáncer renal. En la mayoría de las series publicadas, los tumores sarcomatoideos fueron inusualmente grandes, con un tamaño promedio de 9 a 10 cm, y asintomáticos en alrededor del 90% de los casos. Sin embargo, en el 45% a 84% de los enfermos se comprueba enfermedad sistémica. Al igual que con otros tumores renales, los pulmones, los huesos, los ganglios, el hígado y el cerebro son los órganos más frecuentemente afectados por metástasis.

Diagnóstico prequirúrgico

Por lo general, los pacientes con CCRs tienen enfermedad rápidamente progresiva, de modo tal que la identificación de estos enfermos antes de la nefrectomía de citorreducción es fundamental. La ausencia de hallazgos sarcomatoideos en las metástasis que se extirpan antes de la nefrectomía no descarta el subtipo sarcomatoso del tumor primario.

La aspiración con aguja fina y la biopsia con trócar son otros abordajes posibles para diagnosticar los CCR; el primer procedimiento, sin embargo, no es recomendado por todos los grupos. Es de destacar que, por cuestiones metodológicas, la identificación de la transformación sarcomatoidea en las muestras histopatológicas no siempre es factible. De hecho, en un estudio reciente del *MD Anderson Cancer Center*, sólo el 10% de los pacientes con CCRs sometidos a nefrectomía había recibido el diagnóstico correcto a partir de las biopsias renales prequirúrgicas.

Pronóstico

Los enfermos con CCRs tendrían el pronóstico más adverso, respecto de los pacientes con otros tumores renales. En la mayoría de las series, la mediana de la supervivencia fue de 4 a 9 meses, después del diagnóstico. En numerosos trabajos, la presencia de hallazgos sarcomatoideos fue un factor predictivo

independiente de supervivencia desfavorable; en este sentido, el mayor porcentaje de transformación sarcomatosa se correlaciona inversamente con la supervivencia.

Tratamiento local; papel de la cirugía

La conducta expectante no tiene lugar en estos enfermos por la naturaleza agresiva de los tumores. Si bien algunos grupos sugirieron la utilidad de las técnicas de ablación (crioterapia y radiofrecuencia) para los tumores pequeños, este tipo de abordaje debe considerarse con mucha precaución. La nefrectomía sigue siendo la alternativa terapéutica de elección para todos los pacientes con tumores renales localizados; los CCRs por lo general presentan una fuerte reacción desmoplástica que obliga a extirpar estructuras vecinas. Según las recomendaciones de la *Mayo Clinic*, también está indicada la resección amplia de los ganglios linfáticos cuando se detectan hallazgos sarcomatoideos al momento de la cirugía.

En los pacientes con CCR metastásico se recomienda la nefrectomía de citorreducción antes de la inmunoterapia. Sin embargo, en los enfermos con CCRs a veces es necesario invertir el orden de los tratamientos, como consecuencia de la rápida progresión de la enfermedad y de la demora de la terapia sistémica, durante el período posquirúrgico. De hecho, en una investigación anterior, alrededor del 60% de los enfermos operados no pudo recibir terapia sistémica luego de la cirugía. En caso de invertirse el orden de los tratamientos, la cirugía se reservaría para aquellos enfermos con buen estado general y que responden favorablemente a la terapia sistémica.

Experiencia con el tratamiento sistémico

Las opciones de terapia sistémica para los enfermos con CCRs son escasas. En una serie con 44 enfermos del *MD Anderson Cancer Center*, la mediana de la supervivencia lograda con diversas modalidades de quimioterapia, inmunoterapia y terapia hormonal fue de 6 a 12 meses. Dos enfermos presentaron respuesta completa con la quimioterapia a base de doxorubicina y cuatro pacientes tratados con interferón alfa tuvieron una mediana de supervivencia de 41 meses. Estos resultados motivaron la introducción de los esquemas combinados de quimioterapia e inmunoterapia.

En la primera serie de 31 enfermos tratados con interleuquina 2 (IL-2) en el *Los Angeles Kidney Cancer Program* de la *University of California*, el índice de respuesta fue de 21% y los porcentajes de supervivencia global al año y a los 2 años, de 48% y 37%, respectivamente. Sin embargo, las series más recientes indican que los hallazgos sarcomatoideos representan un factor predictivo independiente de supervivencia desfavorable y de escasa respuesta al tratamiento.

Según los resultados de otro estudio, la inmunoterapia no parece asociarse con ventajas particulares en términos de la supervivencia. En cambio, algunos grupos refirieron resultados más alentadores con la quimioterapia basada en doxorubicina. No obstante, en otro estudio, los resultados observados con el tratamiento con doxorubicina e ifosfamida fueron desalentadores. En 2004, un grupo refirió resultados promisorios con la combinación de gemcitabina más doxorubicina. Posteriormente, en un trabajo del *Eastern Cooperative Oncology Group* ([ECOG] 8802), la combinación de gemcitabina más doxorubicina se asoció con supervivencia libre de progresión (SLP) y supervivencia global (SG) de 3.5 y 8.8 meses, respectivamente.

En una etapa posterior se evaluó la terapia contra el VEGF; en un estudio, el tiempo promedio hasta la progresión, en los enfermos tratados con sorafenib, fue de 10.9 meses; en un paciente se observó respuesta objetiva.

Una serie de 43 enfermos de la *Cleveland Clinic* recibió inhibidores de la tirosina quinasa o bevacizumab; se comprobaron respuestas parciales en el 19% de los enfermos (especialmente en aquellos con tumores de células claras). La SLP y la SG fueron de 5.3 meses y 11.8 meses, respectivamente, ligeramente más favorables que las que se lograron previamente con la quimioterapia. Los enfermos con menos de 20% de cambios sarcomatoideos en el tumor primario serían los que más podrían beneficiarse con la terapia contra el VEGF.

Los estudios actualmente en marcha en los Estados Unidos seguramente aportarán información importante en relación con la eficacia de las distintas estrategias terapéuticas en los enfermos con CCRs.

Conclusiones

El CCRs es una causa importante de mortalidad entre los enfermos con CCR; el componente sarcomatoideo puede representar un clon con desdiferenciación terminal que surge a partir de cualquiera de los subtipos histológicos convencionales del CCR o podría ser un clon totalmente distinto. Aunque la cirugía sigue siendo la modalidad de primera línea de tratamiento, la terapia adyuvante es sumamente importante debido al alto índice de recurrencia. Posiblemente, en el futuro se confirmen algunas observaciones alentadoras logradas con la quimioterapia en combinación con los agentes antiangiogénicos; sin embargo, concluyen los expertos, sólo la mejor comprensión molecular y la caracterización genética permitirán crear terapias dirigidas eficaces.

 Información adicional en www.sicisalud.com/dato/resiic.php/132706

4 - La Mutación T790M del Receptor del Factor de Crecimiento Epidérmico (EGFR) antes del Tratamiento Predice una Respuesta más Breve a la Terapia con Inhibidores de la Tirosina Quinasa en los Pacientes con Cáncer de Pulmón de Células No Pequeñas

Su K, Chen H, Yang P y colaboradores

Academia Sinica; National Taiwan University Hospital, Taipei, Taiwán

[Pretreatment Epidermal Growth Factor Receptor (EGFR) T790M Mutation Predicts Shorter EGFR Tyrosine Kinase Inhibitor Response Duration in Patients with Non-Small-Cell Lung Cancer]

Journal of Clinical Oncology 30(4):433-440, Feb 2012

En los pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas es posible, mediante la aplicación de métodos altamente sensibles, detectar la mutación T790M del receptor del factor de crecimiento epidérmico, antes del tratamiento con inhibidores de la tirosina quinasa. La anormalidad predice una supervivencia libre de progresión más corta, luego de la terapia.

Si bien la quimioterapia basada en platino es el tratamiento estándar para los pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas (CPCNP) en estadio avanzado, en los últimos años se produjeron avances importantes en la comprensión de la biología molecular del cáncer de pulmón, la principal causa de muerte por cáncer en todo el mundo. Como consecuencia, se crearon terapias dirigidas y se identificaron biomarcadores que permiten seleccionar el tratamiento óptimo para cada enfermo.

Diversos estudios demostraron que la activación de las vías que dependen del receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR) se asocia con la proliferación, con mayor capacidad de originar metástasis y con neoangiogénesis.

En este contexto, la introducción de los inhibidores de la tirosina quinasa (TKI, por sus siglas en inglés) del EGFR gefitinib y erlotinib se ha asociado con una mejoría sustancial en el abordaje de los pacientes con cáncer de pulmón. De hecho, se comprobó que las mutaciones de activación en el EGR (Del19 y L858R), presentes en el 17% de los pacientes de raza blanca y hasta en el 50% de los enfermos asiáticos con adenocarcinomas de pulmón se correlacionan con la respuesta a los TKI y con la supervivencia libre de progresión (SLP). Algunos estudios clínicos aleatorizados y el *Iressa Pan-Asia Study* (IPASS), realizados en pacientes con CPCNP avanzado, confirmaron que las mutaciones de activación del EGFR representan el factor predictivo más importante en términos de la respuesta a la terapia de primera línea con TKI.

No obstante, añaden los autores, en la mayoría de los enfermos con CPCNP aparece, en algún momento, resistencia al tratamiento; la mutación T790M en el EGFR es la causa de más del 50% de los casos de resistencia adquirida a los TKI. Si bien los mecanismos involucrados en la aparición de resistencia todavía no se conocen, la información disponible sugiere que la mutación está presente en algunas células malignas y que, luego del tratamiento, éstas se transforman en el clon predominante por presión selectiva. Por el momento, se desconoce si la detección de la mutación antes de la administración de TKI, mediante la utilización de técnicas altamente sensibles, se correlaciona con la evolución clínica.

En la presente investigación, los autores aplicaron métodos de espectrometría de masas "en tiempo de vuelo" mediante desorción/ionización por láser asistida por matriz (*matrix-assisted laser desorption ionization-time of flight mass spectrometry* [MALDI-TOF MS]) y secuenciación de nueva generación (SNG) para responder este interrogante.

Pacientes y métodos

Para el estudio se reclutaron dos cohortes independientes; la primera de ellas incluyó 107 muestras tumorales obtenidas durante la cirugía, entre 2000 y 2008, en pacientes que no habían recibido tratamiento previo con TKI-EGFR, en tanto que la segunda estuvo integrada por 88 muestras de enfermos con CPCNP, confirmado mediante histopatología, en estadio IIIB o IV tratados con dichos fármacos. Setenta y tres de ellas, obtenidas antes de la terapia (pre-TKI), permitieron identificar mutaciones del EGFR y la delección T790M y analizar la correlación entre los hallazgos genéticos y la respuesta al tratamiento. Para doce pacientes se dispuso de muestras luego de la administración de los TKI (pos-TKI).

Los enfermos que respondieron a los EGFR TKI fueron aquellos que presentaron respuesta parcial; los pacientes con enfermedad estable o progresiva se consideraron sin respuesta.

Las mutaciones de activación se detectaron con secuenciación directa; mediante MALDI-TOF MS se identificaron las mutaciones del EGFR T790M, L858R y Del19. Mediante SNG y curvas ROC de eficacia diagnóstica se calculó la frecuencia de mutaciones y se estimó el umbral óptimo de sensibilidad y especificidad para la mutación T790M.

La asociación entre el porcentaje y la frecuencia de mutaciones se evaluó con análisis de regresión simple. Los datos categóricos se compararon entre los grupos con pruebas de Fisher y de Mc-Nemar. La concordancia entre los diferentes

procedimientos se estableció con el estadístico k . La SLP y la supervivencia global (SG) se calcularon con curvas de Kaplan-Meier; las curvas de supervivencia según el estado del EGFR se compararon con pruebas de orden logarítmico. Mediante modelos proporcionales de Cox se identificaron los factores asociados en forma independiente con la SLP.

Resultados

La cohorte de enfermos pre-TKI incluyó 66 hombres y 41 mujeres con CPCNP en estadio I a IV; 25 de ellos (23.4%) eran fumadores, en tanto que los restantes nunca habían fumado. El grupo de pacientes tratados con TKI incluyó 37 hombres y 51 mujeres; 27 eran fumadores. El 94.3% ($n = 83$) tenía adenocarcinomas; los pacientes restantes presentaban carcinomas de células escamosas. Se excluyeron tres enfermos en quienes se identificaron otras mutaciones del EGFR.

La mutación T790M se rastreó con secuenciación directa, MALDI-TOF MS y SNG. El 2.8% de los pacientes sin tratamiento previo con TKI (3 de 107) presentaron la mutación T790M al utilizar secuenciación directa, en tanto que mediante MALDI-TOF MS, la mutación se encontró en 27 pacientes (25.2%; $p < 0.001$). Por ende, la aplicación de MALDI-TOF MS identificó 24 enfermos adicionales, en comparación con la secuenciación directa. El tabaquismo no fue un factor vinculado con la presencia de T790M.

Entre los 73 sujetos tratados con TKI, la MALDI-TOF MS identificó la mutación en 23 casos (31.5%), en comparación con sólo 2.7% (dos de 73 enfermos) al utilizar secuenciación directa ($p < 0.001$). En los doce enfermos para quienes se dispuso de muestras obtenidas luego del tratamiento, los índices de detección de la mutación T790M aumentaron en forma considerable a 83.3% (10 de 12) al usar MALDI-TOF MS y a 33.3% (cuatro de 12) mediante secuenciación directa ($p = 0.0143$). Todas las mutaciones identificadas mediante secuenciación directa también se detectaron con MALDI-TOF MS.

En un total de 54 muestras tumorales de ambas cohortes, para las cuales se dispuso de suficiente cantidad de ADN, se realizó SNG con el *Solid3 Plus System*. A partir del umbral óptimo de las curvas ROC, el límite de detección para la SNG fue de 3.71%. La sensibilidad para la detección de las mutaciones de activación del EGFR y de T790M por SNG fue comparable al de la MALDI-TOF MS (50% en comparación con 50% para las primeras y 34.2% respecto de 26.3% para T790M en la cohorte sin tratamiento con TKI, respectivamente, y 71.4% respecto de 64.3% para las mutaciones de activación del EGFR y 14.3% en comparación con 7.1% para la mutación T790M en el grupo pre-TKI, en el mismo orden). La concordancia entre ambos ensayos se calculó con el estadístico k , sobre 54 muestras; la concordancia para la detección de la mutación T790M entre la MALDI-TOF MS y la SNG fue estadísticamente significativa ($k = 0.663$; $p < 0.001$) en tanto que no lo fue al aplicar secuenciación directa ($k = 0.176$; $p = 0.1405$).

El estado de la mutación T790M establecido mediante MALDI-TOF MS, pero no por secuenciación directa, pudo validarse con SNG. Los hallazgos en conjunto indican que mediante MALDI-TOF MS es posible detectar la presencia de una pequeña cantidad de células tumorales portadoras de mutaciones del EGFR.

En un paso posterior, los autores evaluaron las consecuencias clínicas de la existencia de mutaciones T790M, presentes en el 31.5% de los enfermos antes del tratamiento con TIK (cohorte pre-TKI). Todas las mutaciones T790M tuvieron lugar en simultáneo con mutaciones de activación del EGFR.

Los 23 pacientes de la cohorte pre-TKI con mutaciones de activación del EGFR y nuevas mutaciones T790M presentaron



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

una SLP significativamente menor en comparación con los 33 pacientes sin la mutación (mediana de 6.7 meses en comparación con 10.2 meses, respectivamente; *hazard ratio* [HR] ajustado = 1.86; intervalo de confianza [IC] del 95%: 1.044 a 3.292; $p < 0.05$). Sin embargo, estos enfermos presentaron una SLP más favorable luego del tratamiento con TKI en comparación con los 17 enfermos sin mutaciones del EGFR. El estado T790M no se asoció con efectos significativos sobre la SG de los sujetos con CPCNP, tratados con TKI (HR = 0.86; IC 95%: 0.416 a 1.797; $p = 0.697$).

En diez de los doce enfermos de la cohorte post-TKI se identificaron mutaciones T790M (83.3%) mediante MALDI-TOF MS; la secuenciación directa, en cambio, sólo reveló dichas mutaciones en el 33.3% de los enfermos (cuatro de 12). Por lo tanto, señalan los autores, la detección de nuevas mutaciones T790M sería altamente posible cuando se aplican métodos muy sensibles, por ejemplo MALDI-TOF MS y SNG. La presencia de mutaciones T790M en el EGFR antes del tratamiento con TKI representaría un factor predictivo negativo en términos de la SLP en los enfermos con CPCNP portadores de mutaciones de activación.

Discusión

Uno de los avances más importantes en el abordaje de los enfermos con CPCNP es la identificación de las mutaciones de activación del EGFR, vinculadas con muy buena respuesta al tratamiento con TKI. Sin embargo, la resistencia adquirida a los TKI es un fenómeno que aparece prácticamente en todos los enfermos, en el transcurso de los 10 a 16 meses posteriores a la terapia. En el 50% de estos casos, la resistencia obedece a la aparición de la mutación T790M.

Los hallazgos del presente estudio indican que la MALDI-TOF MS es una metodología muy sensible para la detección de mutaciones de activación del EGFR y de la mutación T790M; los límites de detección fueron de 0.4% y 2.2%, respectivamente. Asimismo, la MALDI-TOF MS permitió identificar más mutaciones T790M que la secuenciación directa, tanto en los enfermos que no habían recibido tratamiento con TKI como también en los pacientes tratados (antes y después de la terapia); los resultados se confirmaron con SNG y sugieren, en conjunto, que la mutación T790M representa un factor predictivo independiente de menor SLP en los pacientes con CPCNP que reciben TKI.

Asimismo, la alta prevalencia de la mutación T790M detectada mediante MALDI-TOF MS (25.2% a 31.5%) pone de manifiesto la necesidad imperiosa de descubrir nuevas estrategias terapéuticas para los enfermos con mutaciones de activación del EGFR. Al aplicar secuenciación directa, los índices de detección de mutaciones T790M fueron de 2.8% en los sujetos que no habían recibido TKI y de 2.7% en la cohorte de enfermos tratados, antes de recibir TKI; las cifras bajas podrían obedecer al número escaso de copias en las muestras tumorales, antes del tratamiento. La posibilidad de dilución alélica también debe ser tenida en cuenta. De hecho, al aplicar MALDI-TOF MS, los índices correspondientes –confirmados con SNG– fueron de 25.2% y 31.5%.

Cuando se evaluaron las consecuencias de las mutaciones T790M sobre la evolución se comprobaron diferencias significativas en la SLP entre los pacientes con mutaciones y sin mutaciones; en cambio, no se observaron diferencias entre los grupos en los índices de respuesta, por motivos que todavía no se comprenden por completo.

La frecuencia de mutaciones T790M antes de la terapia con TKI fue de 31.5% pero aumentó a 83.3% después del tratamiento. Los clones celulares inicialmente resistentes pasan a ser predominantes en el contexto de la terapia. La detección temprana de mutaciones T790M podría ser importante para decidir el abordaje terapéutico y para crear alternativas que

permitan revertir o retrasar la aparición de resistencia. Sin duda, los índices de detección varían considerablemente en relación con el procedimiento aplicado y con la selección de los enfermos. En el presente estudio, los autores aplicaron diversas estrategias para descartar resultados falsos positivos con la MALDI-TOF MS; de esta forma confirmaron la existencia –aunque a frecuencia baja– de células tumorales con mutaciones T790M antes de la terapia.

La SNG representa en la actualidad el método de mayor resolución, el cual se aplicó para corroborar los resultados obtenidos con la MALDI-TOF MS. Se comprobó una muy buena correlación entre ambos procedimientos. La MALDI-TOF MS, sin embargo, se asocia con la ventaja particular de que puede realizarse con muestras tumorales pequeñas (< 10 ng). En conclusión, las mutaciones T790M no son infrecuentes en los pacientes con CPCNP y mutaciones de activación del EGFR, antes del tratamiento con TKI. La existencia de mutaciones T790M antes de la terapia parece asociarse con menor SLP.

 Información adicional en www.siicsalud.com/dato/resic.php/132687

5 - El Subtipo Triple Negativo Predice una Mala Supervivencia Global y una Alta Recurrencia Locorregional en el Cáncer de Mama Inflamatorio

Li J, González-Angulo A, Buchholz T y colaboradores

University of Texas M. D. Anderson Cancer Center, Houston, EE.UU.

[Triple-Negative Subtype Predicts Poor Overall Survival and High Locoregional Relapse in Inflammatory Breast Cancer]

Oncologist 16(12):1675-1683, Nov 2011

En pacientes con cáncer de mama inflamatorio, el subtipo triple negativo predice peores resultados en cuanto a la supervivencia global y a la presencia de recurrencias locorregionales y a distancia. Aún se requiere la creación de estrategias terapéuticas específicas para tratar este subtipo de tumores.

El cáncer de mama es una enfermedad heterogénea; de hecho, los diferentes subtipos presentan distinta evolución y diferentes respuestas al tratamiento. Los receptores de estrógenos y progesterona (ER/PR), así como los del factor de crecimiento epidérmico humano de tipo 2 (HER-2) han sido utilizados para definir cuatro subtipos moleculares del cáncer de mama: ER⁺ (ER⁺/PR⁺ y HER-2⁻), ER⁺ HER-2⁺ (ER⁺/PR⁺ y HER-2⁺), HER-2⁺ (ER⁻/PR⁻ y HER-2⁺), y triple negativo (TN) (ER⁻ PR⁻ HER-2⁻). El valor pronóstico de los distintos subtipos ha sido confirmado en pacientes con cáncer de mama no inflamatorio localmente avanzado y en aquellas mujeres con un estadio temprano de la enfermedad. Sin embargo, esta clasificación no ha sido evaluada en pacientes con cáncer de mama inflamatorio (CMI), una de las formas más agresivas del cáncer de mama.

Aunque la mayoría de los estudios de pacientes con carcinoma no inflamatorio que reciben tratamiento sistémico tienden a centrarse en resultados como la recurrencia a distancia (RD) o la supervivencia global (SG), varios informes han demostrado que el estado de los receptores ER/PR y HER-2 también puede ser útil para predecir la recurrencia locorregional. En este sentido, algunos estudios han señalado que la negatividad de ER/PR y la positividad de HER-2 se asocian con una alta tasa de recurrencia locorregional. Sin

embargo, la influencia del estado de ER/PR y HER-2 sobre el control locorregional no ha sido evaluada en pacientes con CMI.

En este contexto, se llevó a cabo un estudio en el que se analizó en forma retrospectiva el efecto de los distintos subtipos de cáncer de mama, definidos según el estado de ER/PR y HER-2, sobre la evolución de 316 mujeres con diagnóstico de CMI no metastásico.

Materiales y métodos

Se llevó a cabo un análisis retrospectivo de las historias clínicas de 316 mujeres que recibieron el diagnóstico de CMI sin metástasis a distancia entre 1989 y 2008. Todos los diagnósticos fueron realizados por un equipo multidisciplinario y confirmados mediante biopsia. El estado de ER/PR y HER-2 fue obtenido con inmunohistoquímica.

La mayoría de las pacientes fueron tratadas con quimioterapia neoadyuvante, mastectomía radical modificada y radiación posmastectomía de la pared torácica y los ganglios linfáticos regionales.

Una vez finalizado el tratamiento, se llevó a cabo un seguimiento periódico de cada una de las pacientes (cada 6 meses por 5 años y luego anualmente). Desde 1989 hasta mediados de 2006, los estudios de seguimiento incluyeron examen físico, biopsia, ecografía, tomografía computarizada (TC), centellografía ósea y, a partir de octubre de 2006, se incorporó la tomografía por emisión de positrones para el diagnóstico de recurrencia locorregional. Las pruebas utilizadas para investigar la sospecha de metástasis a distancia incluyeron TC, centellografía ósea, pruebas de función hepática y nivel de fosfatasa alcalina.

Los principales criterios de valoración fueron las tasas de recurrencia locorregional, RD y SG. La recurrencia locorregional fue definida como cualquier recurrencia localizada en la pared torácica ipsilateral o en los ganglios linfáticos regionales (axilares, supraclaviculares y mamaros internos). Las recurrencias en la mama contralateral fueron consideradas a distancia si existía compromiso de los ganglios contralaterales.

Resultados

Del total de pacientes, el 33% tenía enfermedad ER⁺; el 12%, enfermedad ER⁺ HER-2⁺; el 26%, enfermedad HER-2⁺; y el 29%, enfermedad TN. La mediana de edad fue de 50 años (intervalo de 24 a 83 años). No se observaron diferencias significativas en cuanto a edad, origen étnico o estado menopáusico entre los distintos grupos. El 54% de los tumores presentaban invasión linfovascular, y el 90% de las pacientes tenían compromiso de ganglios linfáticos.

Casi todas las pacientes recibieron quimioterapia neoadyuvante, y la mayoría (96%) recibió un taxano. Más del 80% de las enfermas con positividad para los receptores hormonales recibió terapia hormonal. En las participantes con HER-2⁺, el 62% recibió trastuzumab o lapatinib como parte de la terapia sistémica inicial. Alrededor del 87% recibió terapia radiante con intención curativa.

La tasa de respuesta patológica completa a la terapia neoadyuvante sistémica fue del 18%, y fue más alta en el grupo HER-2⁺. Del total, el 7% de las pacientes tenía márgenes quirúrgicos positivos, y el 24%, extensión extracapsular. Alrededor del 43% tenía compromiso de más del 20% de los ganglios linfáticos extirpados. El subgrupo HER-2⁺ obtuvo una menor probabilidad de tener márgenes positivos, extensión extracapsular o compromiso ganglionar,

probablemente debido a una respuesta favorable al tratamiento neoadyuvante.

Luego de una mediana de seguimiento de 33 meses para el total de las pacientes, 55 habían tenido una recurrencia locorregional, 129 habían tenido una RD, y 116 habían fallecido. Asimismo, 38 pacientes experimentaron tanto una recurrencia locorregional como una RD.

La mediana de la SG fue de 33 meses para toda la cohorte, 38 meses para el subgrupo ER⁺, 40 meses para el subgrupo ER⁺ HER-2⁺, 29 meses para el subgrupo HER-2⁺, y 24 meses para el subgrupo TN. Las tasas de supervivencia actuarial a 5 años fueron las siguientes: 58.7% para toda la cohorte, 69.7% para el subgrupo ER⁺, 73.5% para el subgrupo ER⁺ HER-2⁺, 54.0% para el subgrupo HER-2⁺, y 42.7% para el subgrupo TN. En el análisis de variables múltiples, el subgrupo TN estuvo asociado con resultados desfavorables en cuanto a la supervivencia, en comparación con los otros tres subtipos. En el modelo final, el porcentaje de ganglios linfáticos positivos (< 20% *versus* ≥ 20%) luego de la quimioterapia neoadyuvante y la dosis de radioterapia resultaron ser los factores pronósticos para la supervivencia.

Por otra parte, durante una mediana de seguimiento de 33 meses, del total de pacientes, 55 tuvieron una recurrencia locorregional, y 38 de éstas también experimentaron una RD. La mediana del tiempo hasta que se produjo la recurrencia locorregional fue de 36 meses para el subgrupo ER⁺, de 35 meses para el subgrupo ER⁺ HER-2⁺, de 26 meses para el subgrupo HER-2⁺, y de 19 meses para el subgrupo TN. Las tasas de recurrencia locorregional a 5 años fueron del 20.3% para toda la cohorte, 8.0% para las pacientes con ER⁺, 12.6% para las pacientes con ER⁺ HER-2⁺, 22.6% para aquellas con HER-2⁺, y 38.6% para las TN. En el análisis de variables múltiples, el subgrupo TN obtuvo una tasa de recurrencia locorregional más alta que los otros tres subgrupos. La presencia de invasión linfovascular y el porcentaje de ganglios linfáticos positivos fueron los factores pronósticos para recurrencia locorregional.

Por último, se produjo RD en 129 de las 316 pacientes. La mediana del tiempo hasta que apareció la RD fue de 26 meses para toda la cohorte, 34 meses para el subgrupo ER⁺, 31 meses para el subgrupo ER⁺ HER-2⁺, 22 meses para el subgrupo HER-2⁺ y 19 meses para el subgrupo TN. Las tasas de RD a 5 años fueron 45.5% para el total de la cohorte, 28.9% para el subgrupo ER⁺, 50.1% para el subgrupo ER⁺ HER-2⁺, 52.1% para el subgrupo HER-2⁺ y 56.7% para el subgrupo TN. En el análisis de variables múltiples, el riesgo de RD fue más alto para las pacientes con el subtipo TN que en aquellas con el subtipo ER⁺. No se observaron diferencias en el riesgo de RD entre los subgrupos TN y ER⁺ HER-2⁺ o HER-2⁺. No obstante, al considerar en conjunto los tres subgrupos que no eran TN (ER⁺, ER⁺ HER-2⁺ y HER-2⁺), se halló un riesgo de RD menor comparado con el subgrupo de pacientes con enfermedad TN. Asimismo, la terapia anti-HER-2, el porcentaje de ganglios positivos y la dosis de radiación fueron los factores predictivos para RD.

Discusión y conclusión

Los resultados del presente estudio sugieren que la clasificación del cáncer de mama en subtipos según el estado de ER, PR y HER-2 es clínicamente útil para predecir la supervivencia y las recurrencias en pacientes con CMI. Además, puede ser utilizada para predecir recurrencia locorregional en este tipo de pacientes. Este hallazgo sugiere que, aun cuando el CMI suele ser considerado una enfermedad sistémica, el riesgo de recurrencia locorregional sigue siendo un problema clínico relevante, sobre todo para las pacientes con CMI TN. Por lo tanto, la intensificación del




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

tratamiento locorregional debe ser tenida en cuenta según las características de cada caso.

Dada su agresividad y la ineficacia de las terapias endocrinas y anti-HER-2, el CMI TN es particularmente difícil de tratar. Los esfuerzos destinados a la búsqueda de blancos terapéuticos potenciales para subtipos específicos han llevado a identificar moléculas como el receptor del factor de crecimiento epidérmico (RFCE), las vías de los oncogenes Src y Ras y el patrón de sobreexpresión de quinasas en tumores ER. Un estudio demostró que los tumores que tienen una sobreexpresión de los genes que controlan la vía de la quinasa S6 se asocian con un pronóstico extremadamente desfavorable. Asimismo, varios ensayos clínicos con nuevos tratamientos están en progreso; entre otros, los siguientes fármacos se encuentran bajo investigación: inhibidores del RFCE, panitumumab, dasatinib, everolimus, inhibidores del factor nuclear kappa B, etcétera.

Dadas las bajas tasas de supervivencia asociadas con el CMI (ya que a pesar de la implementación de la terapia trimodal, la SG a 5 años es del 59%), están siendo investigados nuevos blancos moleculares específicos con el objetivo de mejorar los resultados terapéuticos. De acuerdo con los avances logrados hasta el momento, existen tres marcadores potenciales que están sobreexpresados en el CMI: la RhoC, una GTPasa involucrada en la reorganización del citoesqueleto; el *WISP3*, un gen supresor de tumores, y el *elF4G1*, un factor de iniciación de la traducción que promueve la supervivencia de las células tumorales del CMI y, tal vez, la generación de metástasis. Estos marcadores pueden servir potencialmente como blancos terapéuticos específicos para el CMI.

En conclusión, los hallazgos del presente estudio indican que la clasificación del cáncer de mama según los marcadores ER, PR y HER-2 se asocia en forma significativa con la SG y la presencia de recurrencia locorregional en pacientes con CMI. Claramente, el subtipo TN es el que obtiene resultados más desfavorables. Esta información puede ser útil para definir la agresividad de las terapias a implementar, tendencias a controlar la enfermedad locorregional y a distancia. Por último, se destaca la necesidad de investigar los factores biológicos que se asocian con la agresividad del CMI a fin de identificar nuevos blancos moleculares específicos para el tratamiento de este tipo de tumores, particularmente, del CMI TN.

 Información adicional en www.siicsalud.com/dato/resiic.php/132709

6 - Resultados y Seguridad del Empleo de Sorafenib como Único Agente en el Tratamiento de Pacientes Añosos con Hepatocarcinoma Celular Avanzado

Wong H, Tang Y, Yau T y colaboradores

Queen Mary Hospital; University of Hong Kong, Hong Kong

[Outcomes and Safety of Single-Agent Sorafenib in the Treatment of Elderly Patients with Advanced Hepatocellular Carcinoma (HCC)]

Oncologist 16(12):1721-1728, Nov 2011

Los resultados del uso de sorafenib en el tratamiento del carcinoma hepatocelular avanzado en pacientes de 70 años o más no difieren sustancialmente de los observados en menores de 70 años, y el perfil de seguridad es aceptable.

El carcinoma hepatocelular (CHC) es el quinto cáncer más frecuente entre los hombres y el séptimo entre las mujeres;

además de ser la tercera causa de mortalidad por cáncer a nivel mundial. La mayoría de los casos se presentan en países desarrollados, especialmente en Asia, donde la infección por hepatitis B es endémica; sus tasas de incidencia y mortalidad aumentaron en los países occidentales en función del aumento de la infección por hepatitis C y la cirrosis alcohólica.

El riesgo de cáncer aumenta con la edad; de hecho, la edad avanzada es un factor de riesgo independiente en los pacientes con cirrosis viral. A medida que aumenta la expectativa de vida, el diagnóstico de CHC en la población añosa irá en aumento y se convertirá en un tema de salud importante.

Los pacientes añosos con cáncer presentan además comorbilidades, así como alteraciones farmacocinéticas, trastornos en la función de los órganos, y mayor sintomatología tumoral. En esta población el tratamiento sistémico suele modificarse o evitarse por temor a la mala tolerabilidad o a la toxicidad. En general, los beneficios terapéuticos y el perfil de toxicidad son poco conocidos por tratarse de una población poco representada en los estudios clínicos, y los datos aún son escasos y limitados.

Por un lado, el CHC en los pacientes añosos suele ser tratado en forma más moderada, lo que deriva en peores tasas de supervivencia. Por otra parte, la biología del CHC en los ancianos podría ser más benigna que en los jóvenes. Un estudio reciente referido específicamente a CHC por hepatitis C demostró que los ancianos afectados mostraban características más favorables y mejor pronóstico. Los resultados de los tratamientos con sorafenib en pacientes añosos con CHC avanzado aún se desconocen. En este estudio se evaluó y se comparó la eficacia y la tolerabilidad de sorafenib en pacientes más jóvenes (< 70 años) y mayores (\geq 70 años) con CHC avanzado sin posibilidades de tratamiento locorregional o quirúrgico.

Métodos

Se llevó a cabo un análisis retrospectivo de una cohorte de pacientes con CHC tratados con sorafenib entre noviembre de 2006 y octubre de 2010 en un centro de referencia de Hong Kong. También se analizaron los datos de pacientes con CHC avanzado no pasibles de tratamiento locorregional o quirúrgico, que no recibieron sorafenib durante el mismo período.

El diagnóstico de CHC se basó en la histología o la citología, o en niveles elevados de alfa-fetoproteína (AFP) (\geq 400 ng/ml) y en las características radiológicas de acuerdo con los criterios de la *European Association for the Study of the Liver*. La evaluación por tomografía computarizada (TC) o por tomografía por emisión de positrones (PET) confirmó la imposibilidad del tratamiento quirúrgico o local ablativo. Aquellos con cirrosis subyacente en clase C de Child-Pugh o con un puntaje de estado general de *Eastern Cooperative Oncology Group* (ECOG) \geq 3 fueron excluidos del análisis.

Los pacientes recibieron tratamiento con sorafenib en dosis de 400 mg dos veces diarias por vía oral. Se permitieron reducciones de dosis en caso de aparición de eventos adversos (EA) de grado 3 o más, según el *National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events*. El tratamiento se mantuvo hasta la progresión de la enfermedad o la aparición de toxicidad inaceptable. Las evaluaciones del tumor se hicieron mediante TC, PET o resonancia magnética nuclear al inicio, y después, cada 2 a 3 meses. También se controlaron los valores hematológicos, bioquímicos y los niveles de AFP cada 3 a 4 semanas, o con más frecuencia en caso de necesidad. La respuesta se definió, según los *Response Evaluation Criteria in Solid Tumors*, como respuesta completa (RC), respuesta parcial (RP), enfermedad estable (EE) y enfermedad en progresión. Las tasas de control de

enfermedad (TCE) se definieron a partir de la sumatoria de la proporción de pacientes con RC, RP y EE.

El tiempo de supervivencia libre de progresión (SLP) se definió desde la fecha del inicio del tratamiento hasta la progresión de la enfermedad o la última visita de seguimiento. El tiempo de supervivencia global (SG) se definió desde la fecha del inicio del tratamiento hasta la de muerte o la última visita de seguimiento. Se investigó la asociación entre la SLP y la SG con determinados factores de riesgo, que comprendieron edad, sexo, estado de hepatitis B y C, tratamiento antiviral, nivel de AFP, clase de Child-Pugh, puntaje ECOG, estadio según el *Barcelona Clinic Liver Cancer*, diabetes, y comorbilidades cardiovasculares (incluida la hipertensión).

Resultados

En total, 12 pacientes en clase A o B de Child-Pugh y un puntaje de ECOG de 0 a 2 recibieron sorafenib para un CHC avanzado; 137 (79.7%) eran del grupo de menores de 70 años y 35 (20.3%) del de 70 años en adelante. La mediana de la edad fue de 55 años y 73 años, respectivamente. La mayoría de los pacientes eran de sexo masculino (89.1% en el grupo de menos de 70 años y 71.4% en el de 70 años o más). La mayoría de los integrantes de ambos grupos tenían una función hepática aceptable antes del tratamiento; 62.8% de los menores de 70 años y 62.9% de los de 70 años en adelante, tenían enfermedad en clase A de Child-Pugh ($p = 1.000$). El puntaje de ECOG era de 1 en la mayoría de los pacientes de ambos grupos, aunque hubo más entre los mayores de 70 años con puntaje de 2. Se observó una proporción sustancialmente mayor de pacientes más jóvenes portadores de hepatitis B crónica (91.2% del grupo de pacientes más jóvenes y 65.7% del grupo de pacientes mayores; $p < 0.01$), lo que refleja la diferencia en la etiología del CHC en las distintas edades. Por otro lado, los pacientes mayores tenían más comorbilidades cardiovasculares, entre ellas hipertensión (45.7% frente a 25.6%; $p = 0.024$) y diabetes (31.4% frente a 13.1%, $p = 0.020$).

Durante el mismo período, se identificaron 33 pacientes añosos con CHC avanzado sin probabilidades de tratamiento locorregional o quirúrgico que no recibieron sorafenib por las siguientes razones: 8 fueron seleccionados en las clínicas de terapia sistémica de los autores y 14 se negaron al tratamiento, principalmente por el temor a la toxicidad; a 9 se le aconsejó no aceptar sorafenib por un puntaje de ECOG elevado (3 a 4) y comorbilidades significativas, y 2 no lo recibieron por tener cirrosis en clase C de Child-Pugh.

Las medianas de duración de tratamiento con sorafenib fueron de 2.73 meses (intervalo de confianza [IC] del 95%, 2.37-2.99) y de 2.32 (IC 95%: 1.97-2.83) en los grupos de más jóvenes y de mayores, respectivamente ($p = 0.30$). La tasa de respuesta entre los más jóvenes fue de 2.9%, y de 5.7% en los mayores ($p = 0.603$); las TCE también fueron similares (24.8% y 14.3%, respectivamente; $p = 0.258$). La mediana de tiempo de seguimiento fue de 25.07 meses (IC 95%: 21.09-25.99) en el grupo de los más jóvenes y de 15.44 meses (IC 95%: 9.66-43.50) en el de los mayores. La mediana de SLP fue de 3.09 meses (IC 95%: 2.76-3.42) y de 2.99 meses (IC 95%: 2.30-4.53), respectivamente ($p = 0.275$). La mediana de SG fue de 5.16 meses (IC 95%: 4.21-6.05) y de 5.32 meses (IC 95%: 4.44-10.35), en igual orden ($p = 0.310$).

La edad no ejerció un efecto significativo sobre la SG ni la SLP después de ajustar por otros factores de riesgo ($p = 0.369$ y $p = 0.552$ para la SG y la SLP, respectivamente).

Los EA no hematológicos de todos los grados más frecuentes inducidos por el sorafenib fueron diarrea, malestar, síndrome mano-pie e hipertensión. Los EA de grado 3 a 4 se detectaron en el 68.6% de los pacientes mayores y en el

62.7% de los más jóvenes ($p = 0.560$), fueron neutropenia (11.4% y 0%, respectivamente; $p = 0.007$), malestar (11.4% y 2.2%; $p = 0.33$) y mucositis (5.7% y 0%; $p = 0.041$). La proporción de pacientes con hipertensión de grado 3 o 4 relacionada con el sorafenib fue mayor entre los pacientes mayores (8.6%) que en los menores (2.2%), y la incidencia de hemorragias gastrointestinales de grado 3 o 4 fue menor en los pacientes mayores (2.9%) que en los más jóvenes (11%), aunque estas diferencias no resultaron significativas. No hubo diferencias tampoco en relación con otros EA. Se interrumpió el tratamiento con sorafenib en el 27.8% de los pacientes más jóvenes y en el 42.9% de los participantes mayores, aunque esta diferencia tampoco fue significativa.

Discusión

Actualmente hay poca información sobre el tratamiento del CHC avanzado en sujetos añosos; este estudio es uno de los primeros en abordar este tema. Las TCE, la SG y la SLP fueron similares los pacientes mayores y en los más jóvenes. No hubo indicios de que la edad fuese un factor que afecte la supervivencia, una vez ajustados los demás factores pronósticos. Si se observaron más EA en los mayores, pero fueron manejables y no aparecieron toxicidades imprevistas atribuibles a la edad. De hecho, la proporción de pacientes que interrumpieron el tratamiento por EA fue comparable en ambos grupos de edad.

Estos hallazgos coinciden con lo informado para la población añosa en relación con el tratamiento sistémico de otros tipos de cáncer avanzado, como cáncer de mama y cáncer de pulmón de células no pequeñas, si bien informaron una mayor frecuencia de determinados EA entre los pacientes de mayor edad. Incluso se evaluaron algunas terapias dirigidas por su perfil de seguridad más favorable que los citotóxicos en esta población. El agregado a la quimioterapia de agentes como el bevacizumab, para el caso de cáncer de pulmón, o el gefitinib y el erlotinib en los casos de mutaciones del factor de crecimiento epidérmico tuvo efectos promisorios; si bien se asoció con más toxicidad que en los más jóvenes, ésta fue aceptable. En el caso del carcinoma de células renales, el tratamiento con sorafenib logró resultados similares con toxicidad aceptable en ambos grupos de edad. Todos estos resultados sugieren que a los pacientes de mayor edad no debería negárseles el tratamiento sistémico sólo sobre la base de su edad. Los autores destacan que por las características de los pacientes incluidos en el estudio, los resultados podrían no ser generalizables al resto de la población.

La HTA es una de las comorbilidades más prevalentes en la población de 70 años en adelante, y es un EA habitual del sorafenib. La HTA en los adultos suele deberse especialmente a una menor distensibilidad aórtica; en el caso del sorafenib intervendrían otros factores como la inhibición de factores vasodilatadores derivados del endotelio, como óxido nítrico y la apoptosis celular endotelial que promueve la rarefacción capilar y un aumento de la poscarga. Tanto la edad como la HTA predisponen a estos pacientes a distintos eventos cardiovasculares como el infarto de miocardio y la disfunción ventricular, los que pueden tener lugar raramente también con sorafenib. En este estudio, si bien los pacientes mayores tenían mayor frecuencia de HTA y enfermedades cardiovasculares previas, la necesidad de intervenciones antihipertensivas fue similar en ambos grupos, y no se observaron complicaciones con riesgo de vida relacionadas con la HTA.

Los pacientes añosos también presentan mayor riesgo de hemorragias y trombosis, complicaciones también conocidas de los inhibidores angiogénicos, como el sorafenib. Tanto los resultados presentados como otros referidos a cáncer de pulmón y carcinoma de células renales, indican que la edad no afectó la incidencia de dichas complicaciones.

Si bien recientemente se postuló que los sujetos de mayor edad podrían beneficiarse más con el uso de sorafenib, este estudio no mostró diferencias significativas en términos de respuesta terapéutica.

Las tasas de supervivencia observadas son algo menores que las informadas previamente, pero pueden deberse a diferencias en las poblaciones estudiadas.

Como limitaciones del estudio se mencionan su carácter retrospectivo y el tamaño relativamente pequeño de la muestra. La eficacia y seguridad del sorafenib se demostró en pacientes añosos con buenos puntajes de desempeño de ECOG, lo que limita la extrapolación de los resultados. Se destaca que sólo la mitad de los pacientes añosos con CHC avanzado reciben tratamiento con sorafenib, y que muchos lo rechazan por temor a la toxicidad. Una adecuada información podría mejorar estas cifras y corregir conceptos erróneos relacionados con el uso de sorafenib en esta población.

Los investigadores concluyen que éste es el primer estudio en demostrar la eficacia y tolerabilidad del sorafenib en pacientes mayores con CHC. Si bien respalda su uso en casos con buena función hepática y buen estado general, se requiere un control cuidadoso por la mayor incidencia de EA. Se necesitan estudios prospectivos con muestras más grandes, múltiples comorbilidades y evaluaciones biológicas detalladas en lugar de la edad cronológica para confirmar los hallazgos presentados.



+ Información adicional en www.siicsalud.com/dato/resiic.php/132708



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

Novedades seleccionadas

7 - Reconocen la Utilidad del Patrón Combinado de Expresión Génica para Estimar la Respuesta a las Antraciclina

Press M, Alvero-Cruz J, Gordon M

Journal of Clinical Oncology 30(4):357-361, Feb 2012

El cáncer de mama (CM) es una neoplasia de características heterogéneas, en términos de las alteraciones moleculares genéticas, el patrón de expresión de genes y la respuesta al tratamiento. Se definen así distintos subtipos de CM en función del pronóstico; sin embargo, las decisiones acerca del tratamiento se efectúan en general en relación con ciertos marcadores predictivos individuales, como el receptor para estrógenos (RE), los receptores para progesterona y el receptor del factor de crecimiento epidérmico humano tipo 2 (HER2). Por otra parte, los análisis detallados a nivel del ARN permiten caracterizar tanto la expresión de marcadores individuales a nivel génico como la evaluación de la combinación de genes específicos en la totalidad del genoma. Si bien se ha postulado que estos modelos permitirían definir patrones de expresión genética asociados con la respuesta a tratamientos específicos, este objetivo no ha sido concretado.

En un estudio reciente, se presentó el análisis de un modelo de microchip para definir la necesidad de un perfil de expresión genética asociado con la respuesta de las pacientes a la terapia con antraciclina. El sistema de puntuación elaborado (puntaje A) incluyó tres patrones diferentes, uno de los cuales consistía en un módulo de expresión del gen *TOP2A*. Este módulo comprendía una serie de genes ubicados en la proximidad de *TOP2A* en el cromosoma 17q. En cambio, los dos patrones restantes del puntaje A incluían un módulo de expresión de invasión tumoral del estroma (gen *PLAU/uPA*), por un lado, y un módulo de expresión inmunitario (gen *STAT1*). Estos datos se combinaron para definir una escala numérica que permitiría estimar la sensibilidad incremental a la terapia basada en antraciclina.

Los investigadores evaluaron la aplicación del puntaje A en mujeres con CM negativo para RE que participaron en dos ensayos de terapia neoadyuvante, ya sea con un esquema basado en antraciclina o bien en una combinación de estos fármacos y taxanos. El grupo de intervención estaba conformado por 119 participantes del estudio *Trial of Principle* que recibieron monoterapia neoadyuvante con epirrubicina, sucedida de cirugía. Para confirmar los resultados se eligieron dos cohortes de validación que incluyeron mujeres con CM negativo para RE. Una de estas cohortes fue integrada por un subgrupo de pacientes del estudio *European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) 10994/BIG (Breast International Group)*. La otra cohorte de validación comprendía participantes de un estudio del *MD Anderson Cancer Center (MDACC)*. Se cuantificó la amplificación de los genes *HER2* y *TOP2A* mediante hibridación *in situ*; asimismo, se estimaron los niveles de ARN mensajero (ARNm) y de la proteína *TOP2A* por métodos de reacción en cadena de la polimerasa y de inmunohistoquímica, en orden respectivo.

De acuerdo con los investigadores, la amplificación del gen *HER2* tendió a correlacionarse con la respuesta patológica completa (*odds ratio*: 3.02; $p = 0.52$), mientras que la amplificación del gen *TOP2A* se asoció en forma directa y

significativa con ese parámetro (*odds ratio*: 14.5; $p < 0.001$). Por el contrario, no se demostraron asociaciones significativas entre los niveles de ARNm o de proteína *TOP2A* y la respuesta patológica completa. Se agrega que la amplificación del gen *TOP2A* representa una mutación estructural que se asocia de forma característica con la expresión constitucional de genes, mientras que el incremento de los niveles de ARNm o de la proteína resultante varían a lo largo del tiempo, dado que la expresión normal del gen se encuentra regulada en el marco del ciclo celular. Por lo tanto, la mayor expresión de *TOP2A* puede ser el resultado ya sea de la amplificación del gen o bien de un porcentaje de las células neoplásicas que se encuentran en fase de división. En aquellos CM que no presentan amplificación de este gen, las células en división podrían ser más sensibles a las antraciclina, a diferencia de lo observado para las células que no ingresaron al ciclo celular. Se advierte que estos resultados no parecen coincidir con las conclusiones de algunos modelos previos. Aunque los marcadores génicos aislados no parecen reflejar la heterogeneidad clínica, biológica o molecular de los diversos subgrupos de pacientes, esta perspectiva difiere de la práctica clínica, en la cual se utilizan varios genes como marcadores predictivos. Así, la pesquisa de RE y de receptores para HER2 se emplea para la selección de las pacientes que pueden recibir terapias dirigidas. Se advierte que una ventaja del uso de parámetros predictivos aislados consiste en el reconocimiento de aquellas pacientes con poca probabilidad de beneficiarse ante la indicación de estos tratamientos (valor predictivo negativo).

En otro orden, cuando se procede a la amplificación del gen *TOP2A* se describe una elevada posibilidad de amplificación conjunta de los genes ubicados en forma adyacente. Por lo tanto, la expresión de esos genes fue considerada en el trabajo original como un marcador alternativo para identificar las pacientes con fenómenos de amplificación del gen *TOP2A* y evitar la necesidad de aplicación de técnicas de hibridación *in situ*, las que se caracterizan por discordancias entre distintos laboratorios. Sin embargo, en el ensayo no se informó acerca de la frecuencia o de la correlación de la amplificación conjunta de esos 23 genes en relación con el gen *TOP2A*. En un modelo posterior, se evaluó la prevalencia de coamplificación y sobreexpresión de los 22 genes adyacentes a *TOP2A* y *HER2* mediante técnicas de polimorfismos de nucleótidos simples y microchip a partir de 51 líneas celulares de CM. Se demostró una variación significativa en la expresión de los 23 genes asociados con la señalización del gen *TOP2A*, en ocasiones sin relación con la amplificación de la expresión de este gen.

Por otra parte, en el estudio original, los resultados logrados para la amplificación del gen *TOP2A* sólo se asociaron de forma significativa con la respuesta patológica completa en el subgrupo de mujeres con CM HER2 positivo. Se señala que el gen *TOP2A* se amplifica casi exclusivamente cuando se observa amplificación del gen *HER2*. En ese modelo, se evaluaron además datos del estroma (mediante una media de 68 genes cuyo prototipo era *PLAU/uPA*) y de la respuesta inmunitaria (por medio de 95 genes cuyo prototipo era *STAT1*). Estas expresiones se combinaron con los resultados logrados para el gen *TOP2A* para dar lugar al puntaje A, el cual se correlacionó de forma más significativa con la respuesta patológica completa que los patrones individuales de expresión analizados por separado.

Se admite que la escala combinada puntaje A fue evaluada en un grupo reducido de mujeres con CM negativo para RE, por lo cual los resultados resultan de valor preliminar y requieren confirmación en estudios de mayor escala.



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

No obstante, se menciona que casi todos los CM con amplificación del gen *TOP2A* presentan amplificación asociada del gen *HER2*, por lo cual estas pacientes podrían ser candidatas a recibir terapias dirigidas, como trastuzumab o lapatinib. Dados los costos relacionados con la incorporación de trastuzumab a los esquemas de quimioterapia, se reconoce que la aplicación del puntaje A permitiría identificar el subgrupo de mujeres con CM con coamplificación de ambos genes, las cuales podrían beneficiarse con la monoterapia con antraciclinas. Esta estrategia daría lugar a una reducción de los costos, en especial en aquellos contextos en los cuales este factor se asocia con menor disponibilidad de las terapias dirigidas. Para estas pacientes, se reconoce la relevancia de definir si el uso de antraciclinas puede vincularse con beneficios incrementales en comparación con los esquemas que no incluyen estos fármacos.

Se señala la necesidad de disponer de marcadores predictivos de la respuesta a la quimioterapia, en particular en el caso de productos como las antraciclinas, las cuales se correlacionan con efectos tóxicos importantes inmediatos y a largo plazo. Los patrones genéticos parecen una herramienta útil con este objetivo, si bien se reconoce que escalas como el puntaje A aún requieren validación en otros estudios.



+ Información adicional en
www.siicsalud.com/dato/resiic.php/128758

8 - Comprueban la Eficacia y Seguridad del Agregado de Fosfato de Combretastatina A4 a la Quimioterapia del Cáncer de Ovario

Zweifel M, Jayson G, Rustin G y colaboradores

Annals of Oncology 22(S6):2036-2041, Sep 2011

El cáncer de ovario es la sexta neoplasia maligna más frecuente en las mujeres. La mayor parte de las pacientes se presentan a la consulta con formas avanzadas de la enfermedad (estadios III o IV de la *International Federation of Gynecology and Obstetrics*). Aunque numerosas enfermas presentan remisión tras la cirugía y la quimioterapia de primera línea, la tasa de recurrencias se estima en 80%.

Las mujeres con cáncer de ovario recurrente pueden dividirse en tres grupos que difieren en relación con el pronóstico. Las pacientes con recaídas después de no menos de seis meses de permanecer libres de enfermedad tras completar un tratamiento se definen como sensibles al platino. En cambio, aquellas mujeres con recaída antes de los seis meses se consideran resistentes al platino. Las enfermas que evolucionan con progresión en el marco de la terapia primaria se definen como portadoras de enfermedad refractaria. Se advierte que, en los ensayos aleatorizados, las mujeres con cáncer de ovario resistente al platino se vinculan con tasas de respuesta al tratamiento que no superan el 14%.

Se reconoce que los tumores epiteliales del ovario son susceptibles a las terapias antivascularas; según datos de ensayos preclínicos, los productos antiangiogénicos parecen eficaces en el enfoque de esta enfermedad. Estos fármacos logran provocar un colapso de la vascularización tumoral con inducción de muerte celular. Se destaca que el fosfato de combretastatina A4 (CA4P) es una prodroga hidrosoluble de la combretastatina, caracterizada por su efecto antagonista vascular y por su unión con la tubulina. En modelos de fase I, este producto ha sido bien tolerado; se identificaron la neuropatía y el dolor a nivel tumoral como los efectos tóxicos limitantes de la dosificación. En ensayos posteriores, se informó que la administración de CA4P antes de la infusión de

carboplatino, paclitaxel o ambos no generaba mayor toxicidad hematológica que el uso de estos citotóxicos.

El presente estudio de fase II tuvo por objetivo confirmar la eficacia y evaluar la actividad de la combinación de CA4P con carboplatino y paclitaxel de acuerdo con las dosis elegidas en un ensayo previo de fase IB (63 mg/m² de CA4P; un área bajo la curva de cinco unidades para el carboplatino, basada en la tasa en la tasa de filtrado glomerular; 175 mg/m² de paclitaxel), en el que participaron mujeres con cáncer de ovario resistente al platino.

Participaron mujeres no menores de 18 años con diagnóstico confirmado de cáncer epitelial ovárico, peritoneal o de las trompas de Falopio, con recaída dentro de los primeros seis meses de un esquema terapéutico con derivados del platino en el contexto de tratamiento adyuvante o de afección metastásica. Se requirió la presencia de enfermedad cuantificable por métodos por imágenes, mediante la medición de CA 125 o ambas.

Se incluyeron pacientes con un estado general no menor de 2 puntos en la escala *Eastern Cooperative Oncology Group*, así como adecuados niveles de plaquetas y transaminasas y una función renal normal. Se excluyeron las mujeres con neuropatía de grado 2 o superior, cirugía mayor en las 4 semanas previas, radioterapia radical previa o signos de lesión vascular secundaria a la terapia radiante, cardiopatía, enfermedad vascular periférica, arritmias, prolongación del intervalo QT del electrocardiograma o hipertensión no controlada.

Se administraron 63 mg/m² de CA4P entre 18 y 20 horas antes de la infusión de carboplatino y paclitaxel en las dosis señaladas. Se repitió el tratamiento cada tres semanas por hasta seis ciclos o hasta el abandono de las pacientes. En el primer día de cada ciclo se indicó CA4P en una infusión durante 10 minutos; en caso de antecedentes de toxicidad en la primera infusión, se indicó a las enfermas profilaxis con dexametasona y metoclopramida. En el día 2, se utilizó paclitaxel en una infusión de 3 horas, con posterior administración de carboplatino durante 1 hora.

El criterio principal de valoración fue la respuesta al tratamiento, cuantificada según los criterios RECIST o de acuerdo con los parámetros de respuesta para el CA 125 (criterios GCIC). Se realizaron además controles de laboratorio, electrocardiográficos y clínicos. Todos los datos reunidos se procesaron mediante pruebas estadísticas específicas y se definió como significativo un valor de $p < 0.05$.

Participaron 44 pacientes, con una media de edad de 59 años. La histología predominante correspondía a los carcinomas serosos (67%); el 77% de los tumores eran de localización primaria ovárica. En casi la totalidad de los casos, la quimioterapia basada en derivados del platino había constituido el único esquema de tratamiento previo a la participación en este ensayo. La mediana del período libre de utilización de esos citotóxicos era de 20 semanas.

Se administró un total de 183 ciclos a las 44 enfermas; fueron 20 las pacientes (46%) en las que se completaron los seis ciclos propuestos. Quince mujeres (34%) abandonaron el ensayo por progresión tumoral, mientras que siete pacientes (16%) interrumpieron el tratamiento en forma anticipada por eventos adversos, atribuidos en la mayor parte de los casos también a progresión tumoral. Se observó que casi todas las pacientes experimentaron anemia, en general de grado 1 o 2, al tiempo que la prevalencia de neutropenia de grado 3 o 4 fue del 75%. De todos modos, en el 65% de las pacientes no fue necesario diferir la administración de la terapia como consecuencia de la toxicidad hematológica.

Se advirtió que el efecto adverso más frecuente fue el dolor, que fue informado por más del 91% de las enfermas. Las formas más graves correspondían a exacerbaciones de dolor

tumoral preexistente, que se iniciaba dentro de la primera hora de la infusión de CA4P; esta manifestación decrecía en intensidad en los ciclos posteriores. No se describieron casos de interrupción del tratamiento por dolor, el cual era controlable con analgésicos.

En concordancia con la información disponible, se verificaron efectos adversos cardíacos. La incidencia de hipertensión se estimó en 23%, con necesidad de administración profiláctica de amlodipina en el 16% de las participantes. Por otra parte, en el 34% de las pacientes se observó taquicardia sinusal, considerada un efecto adverso característico del CA4P, con reducción de la frecuencia cardíaca a niveles normales a las 2 horas y estabilización hacia las 6 horas de la infusión.

La incidencia de reacciones alérgicas y cutáneas atribuidas al CA4P se calculó en 52% ($n = 23$), si bien la mayor parte de los eventos se definieron como de grado 1. En tres mujeres se informaron reacciones alérgicas al carboplatino. En otro orden, se verificaron dos formas de neurotoxicidad: por un lado, se describieron los síntomas típicos de la terapia con carboplatino y paclitaxel; por otra parte, se verificó neuropatía sensitiva de corta duración en un total de 16 mujeres. Casi todos los efectos adversos neurológicos se consideraron de grado 1 o 2.

En relación con la eficacia, en el 13.5% de las pacientes evaluables se describió respuesta parcial según los criterios RECIST, mientras que el 34% de las participantes presentó respuesta bioquímica cuantificada mediante el marcador CA 125. En términos globales, la tasa de respuesta para una u otra forma de valoración fue de 29% ($n = 13$; intervalo de confianza del 95%: 18% a 44%, modelo por intención de tratar). En 12 de estas mujeres se confirmó el uso de carboplatino como monoterapia o en un esquema combinado dentro de los seis meses previos al comienzo del presente ensayo.

En este ensayo de fase II se corroboró que la combinación de CA4P (63 mg/m²), carboplatino (en dosis de 5 unidades por debajo del área bajo la curva) y paclitaxel (175 mg/m²) resultó bien tolerada, con una tasa de respuesta del 29% de acuerdo con los criterios RECIST, GCIg o ambos, en mujeres con cáncer de ovario resistente a los derivados del platino.

No se comprobó toxicidad hematológica acumulativa cuando se indicó CA4P en las 18 horas previas a la administración de paclitaxel y carboplatino, a diferencia de lo observado en un modelo previo de fase I, en el cual se había utilizado CA4P 1 hora después de la aplicación de carboplatino. Por otra parte, el significado clínico del dolor observado dentro de la primera hora de la infusión de CA4P es motivo de debate. Si bien se observó que las pacientes con mayor probabilidad de respuesta terapéutica tendían a experimentar dolor en comparación con aquellas que no respondían, esta correlación no alcanzó niveles significativos. De todos modos, se señala la importancia de reconocer que el dolor surge después de la infusión de CA4P, por lo cual pueden adoptarse medidas preventivas como el uso de analgésicos. Asimismo, la toxicidad cardíaca se consideró aceptable, con hipertensión de corta duración que fue controlada con el uso inmediato de nitritos o con la administración preventiva de amlodipina.

Se hace énfasis en comparar la tasa de respuesta del 29% con los índices descritos para otros fármacos. Se comprobó que estas tasas fueron menores para los criterios RECIST en comparación con la evaluación de los criterios GCIg; sin embargo, las respuestas bioquímicas sólo se describieron en las mujeres que presentaron respuesta (confirmada o no confirmada) o bien enfermedad estable según los criterios RECIST. Se admite la necesidad de un estudio aleatorizado de evaluación de la tasa de respuesta y de los índices de supervivencia libre de progresión para definir si esta diferencia

en función de los criterios de evaluación es una distinción real o una interpretación errónea de la actividad antitumoral.

A modo de conclusión, los investigadores remarcan que la tasa de respuesta del 29% en estas pacientes con cáncer de ovario resistente a los derivados del platino resulta alentadora, aunque se reconoce la importancia de la realización de futuros estudios aleatorizados y controlados para confirmar los beneficios de la incorporación de CA4P a la quimioterapia con carboplatino y paclitaxel.

 Información adicional en www.sicisud.com/dato/resicic.php/126252

9 - Revisan los Resultados de la Terapia Multimodal Local sobre el Sarcoma Retroperitoneal

Paryani N, Zlotecki R, Indelicato D y colaboradores

International Journal of Radiation Oncology Biology Physics
82(3):1128-1134, Mar 2012

Los sarcomas de partes blandas son relativamente raros, ya que comprenden menos del 1% de los tumores malignos. De ellos, solamente el 10% al 15% se originan en el retroperitoneo y dada su ubicación anatómica y los síntomas inespecíficos, a menudo el diagnóstico se hace tardíamente cuando el tamaño es grande, con el consiguiente mal pronóstico. La base del tratamiento es la cirugía, pero el gran tamaño y la proximidad con estructuras críticas como la aorta, la vena cava y los intestinos hacen que la resección completa, con márgenes negativos sea difícil de lograr.

En estudios previos se señaló que el 25% al 95% de los sarcomas retroperitoneales son resecables, pero con frecuencia no se tiene en cuenta la enfermedad microscópica y macroscópica. Aun luego de la resección quirúrgica completa, la recurrencia local es frecuente y suele llevar a la muerte. Para reducir la incidencia de recurrencia tumoral, se utiliza la terapia local multimodal, consistente en cirugía más radioterapia (RT), pero se desconoce la utilidad y el momento oportuno de aplicación de la RT adyuvante. Hay ensayos aleatorizados que demostraron el valor de la RT adyuvante para los sarcomas de partes blandas de las extremidades, pero no los hay prospectivos acerca de la utilidad de la adición de RT a la cirugía para los sarcomas retroperitoneales. En consecuencia, los médicos se basan en datos retrospectivos o institucionales para orientar el enfoque terapéutico.

En el presente artículo se describen los resultados de una experiencia institucional con terapia local multimodal para los sarcomas retroperitoneales resecables y se identifican los factores pronósticos sobre el control de la enfermedad y la supervivencia.

Se revisaron las historias clínicas de 58 pacientes con diagnóstico de sarcoma retroperitoneal tratados con cirugía y RT en la Universidad de Florida, Estados Unidos, entre 1974 y 2007. Los criterios de inclusión fueron: confirmación histológica de sarcoma de partes blandas diferente del rhabdomyosarcoma, enfermedad no metastásica, edad de 18 años o más y RT con el objetivo de lograr la resección tumoral total. Se excluyeron los pacientes sometidos a biopsia sola o RT paliativa. Los tumores se estadiaron según el sistema del *American Joint Committee on Cancer* de 2002.

Las características de los márgenes quirúrgicos se obtuvieron de los informes anatomopatológicos y de la operación. La derivación para evaluación de RT posoperatoria quedó a criterio del cirujano según los hallazgos quirúrgicos y el estado general. Desde 1994, en la Universidad de Florida,

la mayoría de los pacientes con sarcomas retroperitoneales potencialmente resecables fueron derivados para RT preoperatoria. Las personas que recibieron RT posoperatoria fueron tratadas predominantemente antes de 1994 y tuvieron mayor probabilidad de tener tumores de grado intermedio o alto grado. Las otras características de los pacientes y tumorales fueron similares entre las dos cohortes. Los participantes tratados posoperatoriamente recibieron una mediana de dosis de RT de 50 Gy (20-70 Gy) una vez por día (1.8-2 Gy por fracción); mientras que los tratados preoperatoriamente recibieron una mediana de dosis de 50.4 Gy (36-65 Gy) dos veces por día (1.2 Gy por fracción). Veintisiete pacientes fueron sometidos a cirugía sin resección de los órganos adyacentes, en 15 se removió un órgano adyacente y en 17 más de un órgano adyacente. Los órganos adyacentes resecados total o parcialmente fueron: la glándula suprarrenal (n = 6), aorta abdominal (n = 4), colon (n = 7), riñón (n = 19), hígado (n = 2), páncreas (n = 1), intestino delgado (n = 7), estómago (n = 1) y vena cava (n = 7).

Se utilizó el método de Kaplan-Meier para calcular las estimaciones de supervivencia para el control local, la supervivencia específica por causa y la supervivencia global. El fracaso en el control local se definió como cualquier recurrencia detectada por imágenes en el campo tratado previamente. La supervivencia específica por causa se definió como la mortalidad por el tumor o las complicaciones del tratamiento. Las complicaciones del tratamiento y la toxicidad se determinaron por el análisis retrospectivo de las historias clínicas. Se consideró toxicidad significativa la de grado 3 o superior.

Las tasas de supervivencia global y de supervivencia específica a 5 años por causa fueron del 49% y del 58%, respectivamente. En el análisis univariado se encontró que el tamaño tumoral y los márgenes quirúrgicos fueron determinantes estadísticamente significativos de la supervivencia global y de la supervivencia específica por causa. Los tumores infiltrativos que invadieron órganos adyacentes y que requirieron la resección de los diferentes órganos involucrados también se asociaron con una menor supervivencia. En el análisis multivariado, sólo los márgenes mantuvieron la significación estadística con respecto a la supervivencia total y la supervivencia específica por causa.

El control local a 5 años fue del 62%. La progresión local representó aproximadamente los dos tercios de los fracasos. En el análisis univariado, el tamaño del tumor, la extensión de la resección quirúrgica, y la presencia o ausencia de márgenes quirúrgicos positivos fueron determinantes estadísticamente significativos del control local. En el análisis multivariado, sólo los márgenes quirúrgicos mantuvieron la significación estadística.

Durante el tratamiento y el seguimiento se registraron 31 toxicidades de grado 3 o mayor en 22 pacientes. La mayoría de los eventos fueron agudos y se resolvieron con el tiempo. Los efectos de grado 3 o superior más frecuentes fueron gastrointestinales y la infección de la herida quirúrgica. Al menos cinco complicaciones se atribuyeron directamente a la RT; mientras que las restantes fueron de etiología multifactorial. Se registraron dos complicaciones de grado 5 (un caso de insuficiencia renal perioperatoria y uno de sepsis luego de la enteritis por radiación).


No hubo una diferencia significativa en la gravedad o incidencia de complicaciones entre los grupos de RT preoperatoria o posoperatoria (38% en ambos grupos, $p = 0.9999$) ni tampoco en la toxicidad entre los pacientes que recibieron RT una o dos veces por día (47% contra 33%, respectivamente, $p = 0.3899$). El número de órganos adyacentes resecados no se correlacionó significativamente con la toxicidad.

Destacan los autores que su estudio describe la evolución a largo plazo de los pacientes tratados con terapia local multimodal de los sarcomas retroperitoneales en un período de 35 años en la Universidad de Florida y que constituye una de las experiencias más grandes publicadas. La supervivencia total del 48% a 5 años es similar a lo informado por otras instituciones. Los márgenes quirúrgicos fueron el factor pronóstico más importante sobre el control local y la supervivencia. Estos datos coinciden con otras investigaciones.

La RT se combina con la cirugía para minimizar el riesgo de recurrencia local; aunque conlleva riesgo de morbilidad. En este ensayo, se registraron 31 toxicidades de grado 3, con dos fallecimientos relacionados con el tratamiento. La morbilidad se atribuye principalmente a la ubicación anatómica desfavorable de los tumores retroperitoneales, tanto en cuanto a la radiosensibilidad de los órganos adyacentes como a las cirugías extensas necesarias para la resección completa. La mayoría de las complicaciones son multifactoriales atribuidas a la combinación de factores quirúrgicos, del huésped y a la RT. La mortalidad del 3% es similar a la de otros estudios.

Aproximadamente, dos tercios de los fracasos se debieron a la progresión local, lo cual concuerda con investigaciones previas. Luego de la resección quirúrgica inicial, la enfermedad recurrente subsecuente tiene significativamente menos probabilidad de ser resecada exitosamente.

Los autores concluyen afirmando que si bien la cirugía constituye la base del tratamiento de los sarcomas retroperitoneales, la RT preoperatoria y posoperatoria se utiliza frecuentemente en los casos de alto riesgo. Los resultados de este estudio indican que luego del tratamiento local multimodal, el control de la enfermedad permanece subóptimo, especialmente en los casos con márgenes quirúrgicos positivos. La morbilidad asociada con el tratamiento no fue rara. La mejoría en la terapia local puede traducirse en un incremento en la supervivencia, pero las estrategias basadas en la intensificación de la RT están limitadas por la radiosensibilidad de los órganos críticos adyacentes.

 + Información adicional en www.siic.salud.com/dato/resiic.php/132671

10 - Importancia de la Evaluación del Nivel de Hemoglobina en Pacientes con Cáncer de Ovario

Kim J, Mo Lee J, Ha Lee S y colaboradores

Oncologist 16(8):1154-1161, Jul 2011

La anemia es frecuente en pacientes con cáncer epitelial de ovario (CEO). Su presencia se asocia con el tratamiento debido a la aparición de mielosupresión, hemólisis, déficit de eritropoyetina y otros eventos, y supone un empeoramiento del pronóstico de las pacientes. Por este motivo, se sugiere la utilidad del monitoreo del nivel de hemoglobina antes y durante la quimioterapia. El presente estudio se llevó a cabo con el objetivo de evaluar la relación pronóstica entre la duración de la anemia durante la quimioterapia y la supervivencia de las pacientes con CEO mediante la valoración del nivel de hemoglobina.

Se evaluó la información correspondiente a pacientes con cáncer de ovario epitelial invasivo en estadios III y IV de acuerdo con la clasificación de la *International Federation of Gynecology and Obstetrics* (FIGO). Las pacientes habían alcanzado la remisión completa luego de recibir al menos seis ciclos de quimioterapia basada en platino y taxanos.

El pronóstico se valoró según la edad, la histología y el grado tumoral, la presencia de metástasis ganglionares paraaórticas, el resultado de la citorreducción y los parámetros hematológicos. Se permitió la administración de tratamientos destinados a mejorar el nivel de anemia. La evaluación del nivel de hemoglobina tuvo lugar antes de iniciar el tratamiento y al menos una vez entre los ciclos de quimioterapia. Los autores prestaron especial atención a la duración de la anemia.

Se incluyeron 77 pacientes de una media de edad de 52.8 años, en su mayoría con cáncer de ovario en estadio III y con tumores serosos de grados 1 y 2. El 47.37% presentaban metástasis ganglionares paraaórticas y el 80.26% habían alcanzado citorreducción óptima. El nivel medio de hemoglobina disminuyó a medida que aumentó la cantidad de ciclos de quimioterapia. No se hallaron diferencias significativas entre las pacientes con recurrencias o sin ellas respecto del nivel de hemoglobina. Dicha diferencia tampoco tuvo lugar entre las pacientes que fallecieron y las que sobrevivieron. El tratamiento tuvo una duración media de 131.2 ± 17.2 días. La anemia asociada con niveles de hemoglobina de 12, 11, 10 y 9 mg/dl tuvo una duración de 99.6, 53.6, 15 y 3.1 días, respectivamente.

Los autores emplearon una variable binaria denominada Hb1020. Un valor de Hb1020 de 0 o 1 indicó que la duración del nivel de hemoglobina mayor o menor de 10 mg/dl tuvo lugar durante más del 20% de la duración total de la quimioterapia, respectivamente. La progresión libre de enfermedad a 5 años fue 48.4% y 17.7% en presencia de un Hb1020 igual a 0 y 1, respectivamente. La variable Hb1020 resultó ser un factor pronóstico independiente y significativo respecto de la supervivencia general y libre de enfermedad.

Se estima que más del 30% de las pacientes con CEO presentan anemia antes del tratamiento quirúrgico. Este cuadro puede deberse a la presencia de hemorragias, desnutrición y afección de la médula ósea y de la eritropoyesis efectiva, entre otros factores, y es frecuente ante la quimioterapia o la radioterapia. Las consecuencias pronósticas de la anemia en pacientes con cáncer de ovario aún no fueron estudiadas en profundidad.

Los autores del presente estudio crearon una variable binaria denominada Hb1020 que puede ser de utilidad en la práctica clínica. Dicha variable constituye un factor pronóstico potencial que podría permitir la optimización del tratamiento de la anemia y mejorar la supervivencia de los pacientes. Su aplicación permitió apreciar una correlación entre la anemia y la supervivencia, aunque los motivos de dicha correlación no son claros. Es posible que la disminución del nivel de hemoglobina tenga lugar en presencia de un número elevado de células tumorales agresivas en comparación con lo observado ante un nivel mayor de hemoglobina. Además, es sabido que la hipoxia influye sobre la progresión de los pacientes con cáncer. Según lo informado, el nivel de hemoglobina tiene consecuencias sobre la respuesta al tratamiento. Asimismo, la anemia genera fatiga y afecta el estado clínico de los pacientes. Por lo tanto, su tratamiento es importante. Es necesario contar con estudios adicionales que permitan confirmar el valor pronóstico de la variable Hb1020 en pacientes con cáncer epitelial ovárico que reciben quimioterapia basada en platino y taxanos.

 + Información adicional en www.siicsalud.com/dato/insiic.php/125724

11 - Estudian los Factores Pronósticos de Pacientes con Cáncer Aparentemente Estable y Neutropenia Febril

Carmona-Bayonas A, Gómez J, Ayala de la Peña F y colaboradores

British Journal of Cancer 105(5):612-617, Ago 2011

En los pacientes con cáncer y neutropenia febril (NF), una simple evaluación de variables objetivas permitiría identificar aquellos enfermos con mayor riesgo de complicaciones, además de establecer su pronóstico.

La NF es una complicación habitual en los pacientes con cáncer tratados con quimioterapia. Si bien la mayoría de los casos se resuelve eficazmente con tratamiento antibiótico, un porcentaje de ellos puede llegar a tener complicaciones graves.


El modelo de Talcott y el índice MASCC (*Multinational Association of Supportive Care of Cancer*) fueron diseñados con el fin de pronosticar los resultados clínicos en pacientes con NF. El índice MASCC ha demostrado ser más preciso que el modelo de Talcott. Sin embargo, se debe tener en cuenta que la validación de ambos modelos se hizo sobre la base de muestras muy heterogéneas, con un amplio espectro clínico (pacientes estables e inestables, con tumores sólidos, leucemia aguda o trasplante de médula ósea). Además, la información disponible en relación con los pacientes clínicamente estables es escasa.

Es importante poder determinar una conducta clínica sobre la base de muestras más homogéneas, especialmente en aquellos que se presentan clínicamente estables. Por lo tanto, se llevó a cabo un estudio cuyo principal objetivo fue brindar más información sobre las características clínicas y el pronóstico de esta población en particular. Como objetivo secundario, se propuso explorar la posibilidad de clasificar este grupo según sus características clínicas.

Con este objetivo, se llevó a cabo una revisión de las historias clínicas de todos los pacientes adultos admitidos entre 1996 y 2004 con fiebre y neutropenia, y que estuvieran en tratamiento con quimioterapia por un tumor maligno. Inicialmente, se realizó una clasificación del riesgo mediante el uso de criterios objetivos, tales como presión arterial, evaluación radiográfica y análisis de laboratorio, de modo tal de clasificar los episodios de NF en dos categorías: pacientes aparentemente estables (PAE) y pacientes claramente inestables. Las historias clínicas del subgrupo de PAE fueron analizadas para determinar la prevalencia de complicaciones que no estaban presentes al momento del diagnóstico de la NF. Asimismo, sobre este subgrupo se diseñó un estudio retrospectivo de casos y controles a fin de determinar factores pronósticos relevantes para este tipo de pacientes.

Se revisaron 861 casos de NF, de los cuales 692 (80%) se produjeron en PAE. Sólo el 7.3% de este subgrupo tuvo complicaciones graves, porcentaje que se encuentra dentro del intervalo de bajo riesgo según el índice MASCC. Las complicaciones más frecuentes fueron insuficiencia respiratoria aguda, hipotensión e insuficiencia renal aguda. El 1.3% de los pacientes falleció luego de la admisión, y la causa de la muerte estuvo claramente asociada con infección en el 1%. Asimismo, se observó una tasa del 6.2% de bacteriemia, que resultó ser menor a la informada previamente, hecho que se atribuye a la selección de pacientes estables. Un 3.2% presentó infiltrados pulmonares tardíos.

Seis variables fueron halladas como factores de riesgo independientes: valor de la escala ECOG ≥ 2 , enfermedad pulmonar obstructiva crónica, insuficiencia cardíaca crónica, estomatitis de grado ≥ 2 , monocitopenia e hiperglucemia por estrés. Por su parte, el modelo MASCC obtuvo una baja sensibilidad para detectar complicaciones (36%). La aplicación de este modelo redujo la tasa de complicaciones inesperadas de 7.3% a 5.1%.

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

Por lo tanto, según los autores de este estudio, para reducir la incertidumbre es necesario, por un lado, seleccionar muestras más homogéneas y, por el otro, considerar diferentes tipos de variables. De hecho, el estudio propone que una combinación de comorbilidades, variables biológicas y tóxicas podría mejorar la evaluación pronóstica. De todos modos, los factores de riesgo hallados en el presente ensayo no deben adoptarse hasta tanto sean confirmados por futuras investigaciones.

En conclusión, los investigadores consideran haber demostrado que una simple evaluación permite clasificar los pacientes con cáncer y NF según el riesgo de complicaciones. Determinadas variables adicionales son capaces de predecir la evolución clínica en los PAE. Por último, la aplicación del índice MASCC a este subgrupo específico presenta una baja sensibilidad para predecir complicaciones.

 Información adicional en www.siicsalud.com/dato/insiic.php/125697

12 - Relacionan una Mutación del Gen *HOXB13* con el Cáncer de Próstata Familiar

Ewing C, Ray A, Cooney K y colaboradores

New England Journal of Medicine 366:141-149, Jul 2011

La mutación G84E del gen *HOXB13* parece asociarse con un incremento significativo del riesgo de las formas hereditarias de cáncer de próstata.

Se señala que el carcinoma de próstata es la neoplasia maligna de origen no cutáneo de mayor prevalencia en los individuos de sexo masculino. Se ha demostrado una acentuada tendencia familiar, aunque no se han logrado resultados congruentes en relación con la identificación del sustrato genético de la enfermedad.

Si bien se reconocen no menos de 30 polimorfismos de nucleótidos simples (PNS) que parecen vincularse con el cáncer de próstata, la magnitud de elevación del riesgo de esta enfermedad para cada PNS es reducida y su sumatoria sólo permitiría explicar la cuarta parte del riesgo familiar. Una de las regiones del genoma que ha sido más estudiada para definir la susceptibilidad para el cáncer de próstata se localiza en el cromosoma 17q21-22.

Sobre la base de estos datos y de los resultados de análisis genómicos previos, se presentan los resultados de un estudio genético en el cual participaron 94 pacientes con cáncer de próstata no relacionados entre sí, con al menos un familiar de primero o segundo grado afectado o bien con diagnóstico de la enfermedad antes de los 55 años. Se eligió como grupo control a una cohorte de sujetos en los que se efectuó la pesquisa de cáncer prostático en el contexto de la existencia de antecedentes familiares de la enfermedad. Se incluyeron en la cohorte de estudio 7 sujetos afroamericanos, 2 individuos de etnia asiática y 85 participantes de raza blanca.

Se identificaron 202 genes en la región de interés del cromosoma 17q21-22, equivalentes a unas 15.5 megabases, y se procedió a la genotipificación con especial énfasis en el gen *HOXB13*, una caja homeótica que codifica a un factor de transcripción génico asociado con el desarrollo prostático.

De acuerdo con los expertos, en las probandas de cuatro grupos familiares se reconoció la presencia de una mutación recurrente de baja prevalencia (G84E, rs138213197). Se advirtió esta mutación en los 18 pacientes con cáncer de próstata y en las muestras de ADN disponibles para el grupo familiar. Se agrega que la prevalencia de portación de la


mutación G84E del gen *HOXB13* entre los sujetos de raza blanca con cáncer de próstata era de 1.4%, en comparación con una tasa de 0.1% en el grupo control ($p = 8.5 \times 10^{-7}$). En un modelo de análisis de subgrupos, se comprobó que la prevalencia de portación de esta mutación era significativamente superior en los sujetos con inicio de la enfermedad antes de los 55 años, en comparación con los individuos de edad más avanzada con casos no familiares de cáncer de próstata (3.1% y 0.6%, en orden respectivo). Así, los portadores de la mutación eran significativamente más jóvenes que los no portadores (52.9 años contra 57.1 años).

En este contexto, los expertos aseguran que la mutación G84E del gen *HOXB13* parece asociarse con un incremento significativo del riesgo de cáncer de próstata hereditario.

Los genes *HOX* constituyen un subgrupo de la superfamilia de cajas homeóticas de factores de transcripción, las cuales se caracterizan por la elevada preservación de la secuencia de bases encargada de la unión con el ADN, denominada homeodominio. Los genes *HOX* del grupo 13 se expresan durante el desarrollo embrionario de la próstata y mantienen un elevado nivel de expresión en el tejido prostático normal de los adultos.

Si bien se admite que la variante genética G84E se vincula sólo con una proporción reducida de todos los casos de la enfermedad, se hace hincapié en que esta información puede desencadenar repercusiones sobre la pesquisa del cáncer prostático y aportar datos acerca de los procesos subyacentes en la patogenia de esta neoplasia de alta prevalencia.

 Información adicional en www.siicsalud.com/dato/insiic.php/127780

 Información adicional en 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.siicsalud.com/main/geo.htm.

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

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

.....

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

.....
 Firma

.....
 Aclaración

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

con autores distinguidos

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

TD N°	Título	Dirección
A	Infección por <i>Helicobacter pylori</i> ...	• Dr S. Vento. Private Bag 00713, Gaborone, Botswana
1	Quimioterapia Adyuvante para el Cáncer...	• Dr. E. S. O'Connor. University of Wisconsin, WI 53792-7375, Madison, Wisconsin, EE.UU.
2	Lisis de la Expresión de Genes del Virus...	• Dr. E. G. Reid. Moores UCSD Cancer Center, CA 92093-0987, La Jolla, California, EE.UU.
3	Carcinoma Sarcomatoide de Células Renales...	• Dr. R. Srinivasan. Urologic Oncology Branch, National Cancer Institute, National Institutes of Health, MA 20892-1107, Bethesda, Mariland, EE.UU.
4	La Mutación T790M del Receptor del Factor...	• Dr. K. Y. Su. Department of Clinical Laboratory Sciences and Medical Biotechnology, Center for Optoelectronic Biomedicine and Graduate Institute of Pathology, National Taiwan University, Taipei, Taiwán
5	El Subtipo Triple Negativo Predice una Mala...	• Dr. T. A. Buchholz. Department of Radiation Oncology, Unit 97, University of Texas, MD Anderson Cancer Center, TX 77030, Houston, Texas, EE.UU.
6	Resultados y Seguridad del Empleo...	• Dr. H. Wong. Department of Medicine, Queen Mary Hospital, Hong Kong, Hong Kong
7	Comprueban la Eficacia y Seguridad...	• Dr. G. J. S. Rustin. Department of Medical Oncology, Mount Vernon Cancer Centre, HA6 2RN, Middlesex, Reino Unido
8	Reconocen la Utilidad del Patrón Combinado...	• Dr. M. F. Press. University of Southern California, Norris Comprehensive Cancer Center, CA 90333, Los Angeles, California, EE.UU.
9	Revisan los Resultados de la Terapia...	• Dr. D. J. Indelicato. Proton Therapy Institute, University of Florida, FL 32206, Jacksonville, Florida, EE.UU.
10	Importancia de la Evaluación del Nivel...	• Dr. J. Mo Lee. Catholic Medical Center, Catholic University of Korea, 137-040, Seúl, Seocho-Gu, Corea del Sur
11	Estudian los Factores Pronósticos de Pacientes...	• Dr. A. Carmona-Bayonas. Department of Haematology and Medical Oncology, Hospital Universitario J. M Morales Meseguer, Murcia, España
12	Relacionan una Mutación del Gen <i>HOXB13</i> ...	• Dr. K. A. Cooney. University of Michigan Health System, Medical Center Dr., MI 48109, Ann Arbor, Michigan, EE.UU.

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	En el cáncer de colon en estadio III, ¿cuál es el incremento en la supervivencia a 5 años que brinda la quimioterapia adyuvante posterior a la cirugía?	A) 1%. B) 5%. C) 10%. D) 20%.
2	¿Cuál de estas vías parece ser la única forma de señalización relacionada con los efectos oncolíticos del bortezomib?	A) La vía del receptor nuclear kappa B. B) La vía de los astrocitomas. C) La vía del receptor de insulina. D) Ninguna es correcta.
3	¿Cuál de las siguientes modalidades de terapia sistémica podría ser útil en los pacientes con carcinoma de células renales sarcomatoide?	A) Los agentes contra el factor de crecimiento vascular del endotelio. B) El interferón beta. C) El interferón gamma. D) Todos ellos.
4	¿Qué importancia tiene la detección de la mutación T790M del receptor del factor de crecimiento epidérmico, en los enfermos con cáncer de pulmón de células no pequeñas?	A) Predice una mayor supervivencia luego del tratamiento con inhibidores de la tirosina quinasa. B) Predice una menor supervivencia luego del tratamiento con inhibidores de la tirosina quinasa. C) Depende del estado de tabaquismo. D) Depende de la edad de los enfermos.
5	¿Cuál es la tasa de supervivencia global a 5 años para el cáncer de mama inflamatorio?	A) 39%. B) 59%. C) 79%. D) 89%.
6	¿Cuál de los siguientes parámetros fue más favorable en los jóvenes que en los mayores tratados con sorafenib para el carcinoma hepatocelular avanzado?	A) Las tasas de control de enfermedad. B) La supervivencia libre de progresión. C) La supervivencia global. D) Ninguna es correcta.

Respuestas correctas

TD N°	Respuesta	Fundamento	Opción
1	10%.	Los pacientes con cáncer de colon en estadio III (ganglios positivos) gozan de un incremento absoluto del 10% en la supervivencia a 5 años luego de 6 meses de quimioterapia basada en fluorouracilo. Sin embargo, este beneficio no ha podido ser demostrado en los pacientes con enfermedad en estadio II (ganglios negativos).	C
2	Ninguna es correcta.	En los estudios clínicos disponibles, se reconocen los efectos pleiotrópicos de la inhibición de los proteosomas asociada con el bortezomib. Se admite la complejidad para definir el pronóstico en función de los modelos de laboratorio, dada la multiplicidad de vías asociadas con estas acciones.	D
3	Los agentes contra el factor de crecimiento vascular del endotelio.	Los agentes antiangiogénicos podrían ser útiles en estos enfermos.	A
4	Predice una menor supervivencia luego del tratamiento con inhibidores de la tirosina quinasa.	La mutación, presente en un porcentaje considerable de estos enfermos, predice una supervivencia libre de progresión más corta, luego de la terapia.	B
5	59%.	A pesar de la implementación de la terapia trimodal para el tratamiento del cáncer de mama inflamatorio, la supervivencia global a 5 años de las pacientes con este tipo de tumor es del 59%.	B
6	Ninguna es correcta.	Los resultados referidos a las tres variables presentadas no difirieron en función de la edad; en cuanto a los eventos adversos, fueron algo más frecuentes en los mayores, pero aceptables.	D