

Colección

Trabajos Distinguidos

serie **Oncología**

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

Volumen 22, Número 3, Marzo 2013

Dirección, Comité de expertos, Fuentes científicas 3

Artículos distinguidos

A - Nuevos métodos de detección de cáncer cervicouterino
Bandit Chumworathayi, SIIC 4

Informes seleccionados

Reseñas seleccionadas

1 - Evaluación de la Eficacia de las Estatinas y de los Inhibidores de la Enzima Convertidora de Angiotensina en la Reducción de la Toxicidad Gastrointestinal en los Pacientes Sometidos a Radioterapia por Tumores Pelvianos
Wedlake L, Sillia F, Andreyev H y col.
European Journal of Cancer 48(14):2117-2124, Sep 2012..... 8

2 - Estudio Aleatorizado de Fase III sobre la Terapia de Mantenimiento con Gemcitabina o Erlotinib frente a la Conducta Expectante, con Tratamiento de Segunda Línea Predefinido, luego de Quimioterapia de Inducción con Cisplatino y Gemcitabina en Cáncer de Pulmón de Células No Pequeñas Avanzado
Pérol M, Chouaid C, Milleron B y col.
Journal of Clinical Oncology 30(28):3516-3524, Oct 2012..... 10

3 - Eficacia Protectora Cruzada de la Vacuna con Adyuvante AS04 contra HPV-16/18 contra la Infección Cervical y las Lesiones Precancerosas Provocadas por los Tipos de HPV Oncogénicos No Vacunales
Wheeler C, Castellsagué X, Lehtinen M y col.
Lancet Oncology 13(1):100-110, Dic 2012..... 13

4 - Carcinoma Renal de Células no Claras: ¿El Receptor de Rapamicina Representa un Objetivo Terapéutico Racional?
Albiges L, Molinie V, Escudier B
Oncologist 17(8):1051-1062, 2012..... 14

5 - Asociación de las Mutaciones KRAS y EGFR con la Supervivencia en Pacientes con Adenocarcinomas de Pulmón Avanzados
Johnson M, Sima C, Riely G y col.
Cancer 119(2):356-362, Ene 2013-02-28..... 16

6 - Valor Predictivo de la Alfa-Fetoproteína en el Riesgo a Largo Plazo de Evolución al Carcinoma Hepatocelular en Pacientes con Infección por el Virus de la Hepatitis B
Hann H, Fu X, Yang H y col.
European Journal of Cancer 48(15):2319-2327, Oct 2012..... 18

7 - Eficacia y Seguridad del Uso Neoadyuvante de Pertuzumab y Trastuzumab en Mujeres con Cáncer de Mama HER2 Positivo Localmente Avanzado, Inflamatorio o Precoz (NeoSphere)
Gianni L, Pienkowski T, Valagussa P
Lancet Oncology 13(1):25-32, Dic 2012..... 19

8 - La Fibulina 3 como Biomarcador Plasmático y de Derrame Pleural para el Diagnóstico del Mesotelioma Pleural
Pass H, Levin S, Goparaju C y col.
New England Journal of Medicine 367(15):1417-1427, Oct 2012..... 21

9 - Oxaliplatino como Parte del Tratamiento Adyuvante del Cáncer de Colon: Más Complicado de lo que se Pensaba
Mayer RJ
Journal of Clinical Oncology 30(27):3325-3327, Sep 2012.... 22

Novedades seleccionadas

10 - Estudian la Personalización de la Terapia en Pacientes con Cáncer de Pulmón ALK Positivo
Girard N
Lancet Oncology 13(10):962-963, Oct 2012..... 25

11 - Comparan la Evolución de los Enfermos con Adenocarcinoma Gástrico y con Cáncer Gástrico de Células en Anillo de Sello
Taghavi S, Jayarajan S, Davey A, Willis A
Journal of Clinical Oncology 30(28):3493-3498, Oct 2012..... 25

Más Novedades seleccionadas..... 27
 Contacto directo 29
 Autoevaluaciones de lectura, Respuestas correctas..... 30

Conexiones Temáticas

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

Especialidades	Artículos, números
Anatomía Patológica.....	1, 3-7, 10, 11
Atención Primaria.....	1, 5
Bioquímica.....	3, 5, 6
Cardiología	1
Cirugía.....	8, 9, 11
Diagnóstico por Laboratorio.....	6, 8
Educación Médica.....	1, 12
Endocrinología y Metabolismo.....	1
Epidemiología.....	1, 3, 5, 6, 11, 12
Farmacología.....	2, 4, 5, 7, 9, 10, 12, 13
Gastroenterología.....	1, 6, 9, 11
Genética Humana.....	5, 11, 12
Medicina Familiar.....	3, 5
Medicina Farmacéutica	1, 5, 10, 12, 13
Medicina Interna.....	1, 3, 5, 6, 9-11, 13
Medicina Nuclear.....	1, 13
Neumonología.....	2, 5, 8, 10
Neurocirugía.....	13
Neurología.....	13
Obstetricia y Ginecología.....	A, 1, 3, 7, 12
Pediatría.....	3
Salud Pública.....	3
Urología.....	1, 4



Sociedad Iberoamericana
de Información Científica

Rafael Bernal Castro
Presidente

Rosa María Hermitte
Directora

Programa SIIC de Educación
Médica Continuada (PEMC-SIIC)

Colección

Trabajos Distinguidos

Serie

Oncología

Código Respuesta Rápida
(Quick Response Code, QR)



www.trabajosdistinguidos.com/trabdis.php

Director científico

Daniel Lewi

Comité de expertos en oncología

(en actualización)

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

Consejo Superior (PEMC-SIIC)

Elias N. Abdala, Miguel Allevato, Arturo Arrighi, Michel Batouini, Pablo Bazerque, Alfredo Buzzi, Rafael Castro del Olmo, Marcelo Corti, Carlos Crespo, Reinaldo Chacón, Juan C. Chachques, Blanca Diez, Bernardo Dosoretz, Ricardo Drut, Juan Enrique Duhart, Miguel Falasco, Germán Falke, Juan Gagliardi, J.G. de la Garza, Estela Giménez, Vicente Gutiérrez Maxwell, Alfredo Hirschon Prado, Rafael Hurtado, León Jaimovich, Miguel A. Largaia, Antonio Lorusso, Néstor P. Marchant, Olindo Martino, Carlos Mautalén, Pablo Mazure[†], 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 Valentinuuzzi, Eduardo Vega, Alberto M. Woscoff, Roberto Yunes, Ezio Zuffardi.

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

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

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

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

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

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

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

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

Información adicional en
www.siicsalud.com

Artículo completo en
www.siic.info

Fuentes científicas

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

Artículos distinguidos

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

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

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

Nuevos métodos de detección de cáncer cervicouterino



Bandit Chumworathayi

MD, PhD, Associate Profesor, Department of Obstetrics and Gynecology, Faculty of Medicine, Khon Kaen University, Khon Kaen, Tailandia

Acceda a este artículo en
siicsalud

Código Respuesta Rápida
(Quick Response Code, QR)



Recepción: 29/4/2012 – Aprobación: 18/5/2012
Primera edición, www.siicsalud.com: 14/12/2012

Enviar correspondencia a: Bandit Chumworathayi, Khon Kaen University, 40002, Khon Kaen, Tailandia
bchumworathayi@gmail.com

Artículo en inglés, bibliografía completa, especialidades médicas relacionadas, producción bibliográfica y referencias profesionales del autor.

Abstract

Cervical cancer is the most common cancer in Thai women. The incidence is 24.7 per 100 000 women or 6 000-7 000 new cases each year. It is a preventable cancer and treatable if detected early in the long pre-cancerous stage. Cervical cancer, however, remains an important public health problem in Thailand as the high incidence persists in spite of public health initiatives. Two screening methods have recently been introduced to improve cervical cancer prevention coverage. "Visual inspection with acetic acid (VIA) and cryotherapy" as a "single visit approach (SVA) cervical cancer prevention program" was performed as a S.A.F.E. (the acronym for safety, acceptability, feasibility, and program effort) demonstration project in 2000 and has been formally implemented in Thailand since 2005. The results of the many tests in Thailand indicate its effectiveness: a review of the literature is the subject of the current article.

Key words: cervical cancer prevention, visual inspection with acetic acid, VIA, cryotherapy

Resumen

El cáncer cervicouterino es el cáncer más frecuente en las mujeres tailandesas. Su incidencia es de 24.7 por cada 100 000 mujeres o 6 000 a 7 000 nuevos casos por año. Es un cáncer que se puede prevenir y se puede tratar cuando se detecta precozmente, en un estadio precanceroso. Sin embargo, continúa siendo un importante problema de salud pública en Tailandia debido a que su incidencia se mantiene alta pese a las iniciativas de salud pública. Recientemente se han introducido dos nuevos métodos de detección con el fin de mejorar su prevención. La inspección visual con ácido acético (IVA) y crioterapia, como un programa de prevención de cáncer cervicouterino en una sola visita, se llevó a cabo como una demostración del proyecto S.A.F.E. (acrónimo de Programa de Seguridad, Accesibilidad, Factibilidad y Esfuerzo) en el año 2000, y se realiza formalmente desde 2005 en Tailandia. Los resultados de diversas pruebas indican su eficacia. El siguiente artículo es una revisión de la bibliografía publicada al respecto.

Palabras clave: prevención del cáncer cervicouterino, inspección visual con ácido acético, IVA, crioterapia

Introducción

El cáncer cervicouterino es el más frecuente en las mujeres tailandesas: su incidencia es de 24.7 por cada 100 000 mujeres¹ o 6 000 a 7 000 nuevos casos por año.² Es la tercera causa de muerte en la nación luego del cáncer de hígado y del de pulmón. Se estima que mueren 7 pacientes por día por cáncer cervicouterino, lo que tiene un impacto catastrófico sobre las familias de estas mujeres, ya que la mayoría de las víctimas están en edad reproductiva o laboral (entre 30 y 50 años).

El cáncer cervicouterino se puede evitar y se puede tratar si se detecta precozmente, en una etapa precancerosa.³ La tinción de Pap se ha usado como método de detección desde 1952 y se han adoptado modalidades de tratamiento nuevas y eficaces (cirugía, radiación y quimioterapia). Sin embargo, el cáncer cervicouterino sigue siendo un importante problema de salud pública en Tailandia debido a que

su incidencia se mantiene elevada. Es necesario un nuevo enfoque para mejorar la detección temprana.

Tailandia es un lugar de escasos recursos, con carencia de patólogos y citólogos. Anteriormente, el Pap se utilizaba como un método de detección oportunista y su cobertura no alcanzaba el 10%. Es más, hasta el 40% de los extendidos anormales no eran tratados por un colposcopista.⁴

En el año 2000, el *Johns Hopkins Program for International Education in Gynecology and Obstetrics* (Jhpiego), el *Royal Thai College of Obstetricians and Gynecologists* (RTCOG), y las facultades de Medicina de las universidades de Chulalongkorn y de Khon Kean lanzaron un proyecto de prevención secundaria denominado "Safety, acceptability, feasibility and program effort (SAFE) demonstration program" en la provincia de Roi Et, en el noreste de Tailandia. Comprobaron que la inspección visual con ácido acético (IVA) y la crioterapia en una sola visita, llevadas a cabo por enfermeras bien entrenadas, era una medida eficaz, segura y satisfactoria.⁵ La calidad del servicio seguía siendo alta cuando se reevaluó en 2006.⁶

Agradecimientos: Al Sr. Bryan Roderick Hamman y a la Sra. Janice Loewen-Hamman por su asistencia con la presentación en inglés de este manuscrito.

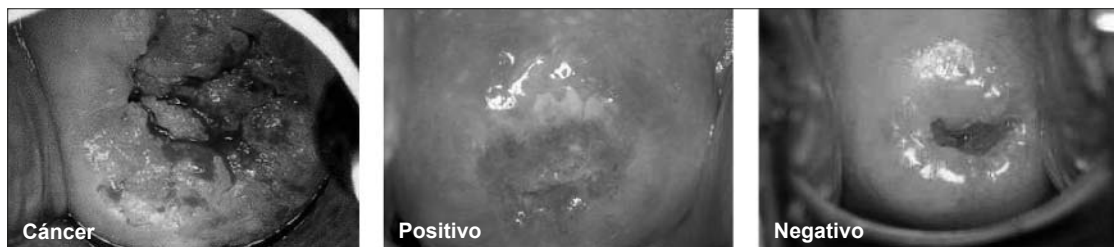


Figura 1. Ejemplos de las tres categorías diagnósticas definidas.

Hasta el momento, las enfermeras entrenadas en un curso de capacitación –conducido por el Departamento de Salud del Ministerio de Salud Pública de Tailandia– están legalmente autorizadas a realizar IVA y crioterapia, según la normativa de atención primaria de la salud e inmunización para enfermeras matriculadas (*“Primary health care and immunization guidelines for registered nurses”*), elaborada por el consejo de enfermería de Tailandia (página 171, publicado en 2002).

Luego, en 2005, comenzó formalmente el programa de prevención de cáncer cervicouterino en Tailandia, con la colaboración de la *National Health Security Organization* (NHSO) y el Ministerio de Salud Pública de Tailandia.⁷ El objetivo de este programa es reducir la mortalidad por cáncer cervicouterino en un 50% en 5 años, en las 76 provincias. Tanto el Pap como el IVA se realizan en mujeres de 30 a 60 años, cada 5 años, en una forma de doble estrategia de detección, con la intención de alcanzar una cobertura del 80%.⁸ La IVA se hace en mujeres de 30 a 45 años, que es cuando las uniones escamoso-cilíndricas (UEC) son más notorias. En las mujeres de entre 45 y 60 años, en quienes dichas uniones no se visualizan tan fácilmente, se realiza una tinción de Pap.

En 2009, el RCOG aceptó formalmente la visita única con IVA y crioterapia como un programa alternativo de detección del cáncer cervicouterino y tratamiento preinvasivo (para prevención del cáncer), especialmente en lugares de bajos recursos.⁹ También se recomendó que la IVA se realice en mujeres de entre 30 y 45 años y el Pap en las de 45 a 60 años (estrategia secuencial), cada 5 años, lo que resultaría más rentable que la IVA o el Pap aislados, especialmente si se aspira a lograr un alto grado de cobertura.¹⁰ Algunos expertos sugieren limitar la detección del cáncer cervicouterino a 4 veces para cada mujer entre los 30 y los 40 años con IVA, y entre los 50 y los 60 años con Pap.¹¹ Esta conducta podría ser adoptada si se logra alcanzar un consenso entre los clínicos.

Los fundamentos de la IVA y crioterapia

En 1925, Hans Hinselman¹² inventó un colposcopio para la detección del cáncer cervicouterino, que fue el primer método de detección utilizado. Para esta técnica se requiere el uso de una solución de ácido acético del 3% al 5% para ayudar a la visualización de las lesiones precancerosas en el cuello uterino para biopsias dirigidas, gracias a un mecanismo de deshidratación citoplasmática transitoria. Las células displásicas con alto índice N/C (núcleo/citoplasma) y altas concentraciones citoplasmáticas de proteínas se volverán acetoblancas luego de un minuto de aplicada la solución. En 1943, dieciocho años después, Traut y Papanicolaou¹³ introdujeron el uso de extendidos de Pap como método de detección de cáncer cervicouterino.

En 1982, Ottaviano y La Torre¹⁴ notaron que el 98.4% de las lesiones vistas por colposcopia también podían notarse a simple vista. Por ello, propusieron el uso del método de IVA como alternativa para la detección del cáncer

cervicouterino, y que la colposcopia con biopsias dirigidas se utilizara sólo en casos en que se necesitasen tratamientos ultraconservadores. Blumenthal y McIntosh¹⁵ notaron que la IVA era un potencial método de detección cuando podía combinarse con el tratamiento de las lesiones precancerosas para completar la prevención del cáncer en una sola visita. En el año 2000, como miembros del personal del Jhpiego, propusieron y probaron esta prevención secundaria del cáncer cervicouterino (no sólo la detección) en Tailandia.⁵

Cómo realizar la IVA

Las enfermeras matriculadas (EM) son entrenadas para comprender la anatomía, fisiología, patología y carcinogénesis del cuello uterino en un curso de capacitación de 10 días de duración, llevado a cabo por Jhpiego, actualmente adoptado y supervisado por el Ministerio de Salud Pública de Tailandia. Es fundamental comprender que la zona de transformación (zona T) –el área entre las UEC nueva y vieja– es donde aparecen las lesiones preinvasivas. Las enfermeras que realicen la IVA deben inspeccionar cuidadosamente esta región, antes del minuto de aplicación del ácido acético y después de ese momento, para detectar lesiones acetoblancas, y luego clasificar el cuello uterino dentro de una de las tres categorías diagnósticas definidas (Figura 1): 1. se define “cáncer” o “lesión sospechosa de cáncer” en presencia de leucoplasia, erosión, úlcera o lesiones en coliflor, halladas antes de la aplicación del ácido acético o después de ésta; en estos estadios no suele necesitarse la IVA para el diagnóstico pero la enfermera deberá derivar el caso a un colposcopista o a un ginecólogo oncólogo; 2. se define “positivo” si los bordes de las lesiones acetoblancas se encuentran en la zona T o adheridos a la UEC luego de un minuto de aplicación del ácido acético; si corresponde, la enfermera puede hacer crioterapia a estas pacientes (los criterios para crioterapia se discutirán en la siguiente sección); 3. se define “negativo” si no se verifican lesiones; el cuello se ve habitualmente liso y rosado; esta categoría también incluye inflamaciones, infecciones, pólipos, quistes de Naboth y eversión (también denominada ectopia o ectropión), aunque algunas de ellas requieren de tratamiento.

Cómo se realiza la crioterapia

La crioterapia puede efectuarse en cualquier clínica que cuente con el siguiente equipamiento: mesa de examinación, fuente de luz, espéculo, bandeja para instrumental, unidad de crioterapia y dióxido de carbono (CO₂) u óxido nítrico (N₂O) comprimido. La unidad de crioterapia (Figura 2) permite que el gas comprimido y a alta presión se traslade desde el cilindro gaseoso hasta la cámara de expansión/congelación de la criosonda. La unidad consta de los siguientes componentes: un regulador con manómetro de presión, una manguera flexible que conecta el regulador con el criógeno, la pistola con manija y gatillos de congelación/descongelación, una sonda aislada, y una



Figura 2. Unidad de crioterapia.

punta de metal diseñado para adaptarse al cuello uterino y cubrir la zona T. Un cronómetro con segundero es útil para controlar los tiempos del procedimiento.¹⁵

El refrigerante por usar puede ser el CO₂ o el N₂O. El CO₂ es más común y cuesta alrededor de un 50% menos que el N₂O. Debe ser de uso médico, que es más seco que el de uso industrial: la humedad puede causar un bloqueo de hielo en el equipo de criocirugía, lo cual debe ser evitado. La temperatura de congelación del N₂O es más baja (promedio -89°C o -128.2°F frente a -68°C o -90.4°F del CO₂), por lo que el tratamiento demora menos tiempo. La presión de trabajo mínima en el manómetro de presión debe ser de 40 a 70 kg/cm² o 550 a 1 000 psi. La temperatura mínima en la punta de la sonda para una congelación efectiva debería ser de al menos -60°C o -76°F.

La pistola de crioterapia está diseñada para usarse con diversas puntas de sonda. Una punta exocervical—con una punta circular cubierta con una pequeña boquilla en cúpula— es la recomendada por el fabricante en Tailandia, cuando el fin es la prevención del cáncer. Los hisopos de algodón—no necesariamente los esterilizados comercialmente— se usan para limpiar el exocérvix y eliminar mucosidad o secreciones antes de realizar la crioterapia. Los guantes de examinación deben ser nuevos y no necesariamente los esterilizados comercialmente. Se utiliza una espátula de madera nueva para proteger las paredes laterales de la vagina de la punta de la sonda en las pacientes que tienen una pared vaginal muy laxa. Si bien no es necesario comprar productos esterilizados comercialmente, debe usarse una solución de cloro al 0.5% para descontaminar el espéculo y los guantes después de cada procedimiento de crioterapia. Luego de la descontaminación, el espéculo, la bandeja del instrumental y los guantes quirúrgicos deben lavarse meticulosamente con agua y jabón, y ser sometidos a desinfección de alto grado o a esterilización.¹⁵

Clínicamente, el espéculo vaginal debe introducirse para examinar el cuello nuevamente por IVA. Una vez que se identificó la lesión, la punta de la sonda se ubica contra el cuello, cubriéndolo por completo con una leve presión. Entonces se aprieta el gatillo y se lo asegura en su posición, para permitir que el gas refrigerante llegue a la punta. La lesión se congela por 3 minutos, se deja descongelar durante 5 minutos, y luego se congela otra vez por 3 minutos. Para lograr la máxima eficacia, la bola de hielo que se forma debe tener al menos 4 mm de ancho y extenderse 3 mm por fuera de la lesión.¹⁵ Este procedimiento también se denomina técnica de doble congelación.

Ventajas y desventajas de la IVA como método de detección del cáncer cervicouterino

La IVA es un procedimiento económico que sólo cuesta 1 a 2 dólares por paciente, que no requiere mucho más que los instrumentos habituales para el examen pelviano, salvo el ácido acético del 3% al 5% y los hisopos de algodón. El ácido acético al 5% suele conseguirse en cualquier tienda, incluso en poblados pequeños y aislados

de Tailandia. Este método de detección tiene una sensibilidad que no es mucho menor que la del Pap, aunque su especificidad es sólo moderada. Estas características lo acercan al método de detección ideal. Estos hallazgos son coherentes, ya sea por comparación directa¹⁶ como por revisiones sistemáticas (el Pap tiene una sensibilidad del 40% al 60% y una especificidad del 80% al 100%;¹⁷ la IVA tiene una sensibilidad del 29% al 95% y una especificidad del 49% al 91%).¹⁸ Recientemente, en Pochai, un pequeño distrito de la provincia de Roi Et, se pudo lograr una cobertura para la detección del cáncer cervicouterino para las mujeres seleccionadas > 60%,¹⁹ lo que no se había logrado antes en cualquier otro distrito de Tailandia.

Las ventajas adicionales de la IVA son: (a) puede ser realizada por personal no médico, como enfermeras, parteras, empleados de la salud pública; (b) se puede efectuar en cualquier nivel de la atención de la salud, sea hospitales distritales, salas de atención primaria o incluso en unidades móviles; (c) sus resultados se conocen en el momento, y (d) puede usarse conjuntamente con el abordaje inmediato con crioterapia en caso de necesidad, realizada por las enfermeras, o con conización por asa térmica (LEEP), efectuada por médicos, en caso de que la crioterapia no resulte adecuada. Estas ventajas podrían derivar en menor pérdida para el seguimiento de las pacientes, con resultados positivos en la etapa de detección, el cual suele ser el principal problema para la prevención del cáncer cervicouterino en Tailandia.

Las desventajas de la IVA incluyen: (a) generalmente no puede llevarse a cabo en mujeres > 45 años porque la UEC es visualizada de manera incompleta en la mayoría de los casos; (b) el entrenamiento requiere de un curso intensivo de 10 días consecutivos; (c) se necesita supervisión luego del entrenamiento para asegurar la sustentabilidad y lograr la calidad adecuada; (d) debido a que tiene alta sensibilidad pero especificidad moderada, puede ocurrir que haya un exceso de tratamiento con crioterapia con la estrategia de la visita única; sin embargo, esto es una desventaja aceptable en virtud de que los efectos adversos son leves (leucorrea acuosa), y (e) no queda material para investigaciones retrospectivas, salvo un diagrama dibujado de la IVA o, en caso de que la paciente lo autorice, una fotografía de la anomalía cervical.

Ventajas y desventajas de la crioterapia en la estrategia de visita única para la prevención del cáncer cervicouterino

Cuando se encuentra una lesión positiva y se excluye un cáncer cervicouterino notorio, quien realiza la IVA considerará la necesidad de aplicar crioterapia según el tamaño y la localización de la lesión en relación con el tamaño de la punta de la sonda, cuyo diámetro suele ser de 1.9 cm en promedio. Las lesiones halladas dentro del orificio cervical interno no deben someterse a crioterapia. Cuando la boquilla de la punta de la sonda se ubica en el

orificio cervical, el margen externo de la lesión no debe exceder el de la punta de la sonda en más de 2 mm. Si la lesión cumple con los criterios para crioterapia, ésta deberá ser indicada, pero si no, la paciente deberá derivarse a un colposcopista. Luego de obtener el consentimiento informado, se implementará la crioterapia.¹⁵

Mitchell y col.²⁰ llevaron a cabo un estudio clínico aleatorizado en el que compararon los tres métodos de tratamiento ambulatorio para las lesiones cervicales preinvasivas (crioterapia, LEEP y vaporización con láser), y comprobaron que la eficacia era similar para los tres (tasas de curación entre 78% y 83%). Las tasas de fracasos, sin embargo, aumentaron en los tres métodos si el tamaño de las lesiones era de más de dos tercios del plano cervical. Si las enfermeras encargadas de la IVA aplican correctamente los criterios de crioterapia, la tasa de fracasos terapéuticos debiera ser baja.

Las ventajas de la crioterapia incluyen: (a) su alta eficacia (tasas de curación entre 90% y 95%), especialmente frente a lesiones pequeñas; (b) es económica ya que tiene un costo de diez dólares por caso; (c) puede ser realizada por personal no médico (EM) en una sola visita, y (d) no se requiere de anestesia local ni de electricidad. No obstante, produce un leve efecto adverso de leucorrea acuosa de 2 a 4 semanas de duración.⁵ Si bien la crioterapia es segura en el embarazo –al menos más segura que la LEEP– en Tailandia, se recomienda que sea un médico quien lleve a cabo el procedimiento en esos casos.

Las desventajas de la crioterapia comprenden: (a) la disminución de su eficacia a 80% a 85% en las lesiones que son mayores del 75% del plano cervical o en las lesiones intraepiteliales de alto grado (HGSIL):^{15,20} (b) la imposibilidad de evaluar la extensión del daño; (c) la necesidad de un refrigerante, que puede ser CO₂ o N₂O. Las bebidas carbonatadas se hacen en todo el mundo, por lo que el CO₂ está ampliamente disponible; no obstante, debe seleccionarse cuidadosamente el de uso médico.¹⁰

Investigaciones sobre la IVA y la crioterapia en Tailandia

Luego de que la *Jhpiego/University of Zimbabwe* informara de las pruebas de calidad de la IVA en 1999,¹⁶ *Jhpiego/RTCOG* lanzaron en Tailandia el proyecto SAFE, en el año 2000. Encontraron que la prevención del cáncer cervicouterino en una sola visita a cargo de enfermeras bien entrenadas era eficaz, segura y satisfactoria.⁵ Lo más importante, la calidad del servicio se mantuvo elevada en la reevaluación de 2006.⁶ Las pruebas de calidad de la IVA en Tailandia fueron puestas en duda por varios ginecólogos porque la colposcopia ± biopsias dirigidas no se usaron como el método de referencia en el contexto de la atención primaria del proyecto SAFE, aunque el método de entrenamiento usado fue el mismo que el del estudio de Zimbabwe de 1999.

Por ello, en 2001 se efectuó un estudio de seguimiento de 1 año con todas las pacientes que recibieron crioterapia en 2000, pero esta vez con colposcopia ± biopsias dirigidas como método de referencia de comparación en

cada caso. De los 648 casos, el 92% todavía tenían UEC visibles y, además, el 85.5% no presentaban lesiones.²¹ En este escenario secundario, los porcentajes de positividad, sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo, valor predictivo negativo y precisión fueron 6.5%, 60%, 93.9%, 7.1%, 99.7% y 93.7%, respectivamente, que son similares a los verificados con el Pap.²²

La clave del éxito de la prevención del cáncer cervicouterino por detección y tratamiento de las lesiones invasivas es una cobertura adecuada (por ejemplo, 80% de las mujeres de 30 a 45 años o hasta los 60 años). Cuando se alcance un alto grado de cobertura se verá un efecto de cuello de botella en la clínica de colposcopia adonde se deriven las pacientes, si es que existe una cantidad suficiente de colposcopistas. Un colposcopista con una carga de trabajo elevada puede necesitar reducir dicha carga mediante la realización de Pap como segundo método de detección antes de derivar para colposcopia. Esto no se justifica porque el Pap sólo tiene una sensibilidad del 40% al 60%.¹⁷ Manerat informó en 2007²³ y 2009²⁴ que en los casos de IVA positivos derivados para colposcopia se observaron lesiones de HGSIL y cáncer en el 9% al 11% de ellos y en el 1% al 2%, respectivamente.^{23,24} Si se usara el Pap como segundo método de detección, el 50% de estas pacientes habrían perdido la oportunidad para la prevención del cáncer cervicouterino.²⁴ Por ende, la colposcopia debería hacerse en cada caso de IVA positivo derivado, sin excepciones.

La comunidad de salud pública aún cuestiona si la IVA y crioterapia en una sola visita puede aumentar la cobertura para prevención del cáncer cervicouterino en el largo plazo y, de esta manera, reducir su incidencia. Sin embargo, Synyabuth señaló que dentro de los 6 años de usar este programa la cobertura de la prevención del cáncer cervicouterino en las mujeres de 30 a 45 años en el distrito de Pochai, en la provincia de Roi Et, alcanzó niveles > 60%.¹⁹ Semejante grado de cobertura sostenible en cada distrito de Roi Et resultó en un aumento de 2 a 4 veces en la incidencia de cáncer cervicouterino²⁵ debido al efecto de descubrimiento de casos latentes. En 10 años, en 2010, la incidencia de cáncer cervicouterino en Roi Et debería disminuir a un nivel menor que el inicial, como se ha visto en otros países desarrollados, con el uso de este programa.

Conclusión

En Tailandia, la IVA y crioterapia se han implementada como otro método de detección y prevención de cáncer cervicouterino (al combinarse con el tratamiento de las lesiones preinvasivas) debido a que el Pap no puede lograr una cobertura adecuada del 80% en las mujeres de entre 30 y 45 años o de 60 años, y porque el tratamiento combinado (por ejemplo, colposcopia con o sin biopsias dirigidas o LEEP) en los casos positivos no puede hacerse en todas ellas en lugares de escasos recursos. La IVA y crioterapia efectuadas por EM en una sola visita es, por lo tanto, prometedora para mejorar la prevención del cáncer cervicouterino en sitios de bajos recursos como Tailandia y otros países en vías de desarrollo.

El autor no manifiesta conflictos de interés.

Bibliografía

1. Srivatanakul P. Cervix uteri. In: Khuhaprema T, Srivatanakul P, Sriplung H, Wiangnon S, Sumitsawan Y, Attasara P, editors. *Cancer in Thailand Vol. IV, 1998-2000*. Bangkok: Bangkok Medical Publisher. pp 51-53, 2007.

2. Department of Medical Services. *Cancer Statistics in Thailand*. Available at <http://www.dms.moph.go.th/statreport/index.html>

3. Quinn M, Babb P, Jones J, Allen E. Effect of screening on the incidence of and mortality from cancer of cervix in England: evaluation based on

routinely collected statistics. *BMJ* 318:904-908, 1999.

4. Thinkhamrop J, Lumbiganon P, Jitpakdeebodin S. Loss to follow-up of patients with abnormal Pap smear: Magnitude and reasons. *J Med Assoc Thai* 81:862-865, 1998.

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 SIC que sintetizamos en los siguientes principios: calidad literaria, brevedad, objetividad y fidelidad a las opiniones de los autores.

Reseñas seleccionadas

1 - Evaluación de la Eficacia de las Estatinas y de los Inhibidores de la Enzima Convertidora de Angiotensina en la Reducción de la Toxicidad Gastrointestinal en los Pacientes Sometidos a Radioterapia por Tumores Pelvianos

Wedlake L, Sillia F, Andreyev H y colaboradores

Royal Marsden NHS Foundation Trust, Londres, Reino Unido

[Evaluating the Efficacy of Statins and ACE-Inhibitors in Reducing Gastrointestinal Toxicity in Patients Receiving Radiotherapy for Pelvic Malignancies]

European Journal of Cancer 48(14):2117-2124, Sep 2012

El tratamiento con estatinas o con estatinas más inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina durante la radioterapia pelviana disminuye considerablemente la toxicidad aguda gastrointestinal; la protección parece mantenerse a largo plazo.

Diversos estudios sugirieron que el tratamiento con estatinas mejora la evolución de los pacientes con cánceres pelvianos sometidos a radioterapia. Dos trabajos, realizados entre 2009 y 2011 con 2 372 enfermos, mostraron mejoría significativa de la supervivencia en pacientes con cáncer de próstata tratados con estatinas respecto de los enfermos que no recibían estos fármacos. En cambio, un tercer estudio con 968 pacientes no confirmó el beneficio señalado. Por otra parte, en una investigación con 349 enfermos con cáncer de recto, el índice de respuesta posterior a la radioterapia fue sustancialmente más favorable en los enfermos que utilizaban estatinas (9% del total de la cohorte), en tanto que en otro estudio con 286 sujetos con cáncer de vejiga se constataron mejores índices de control local en los individuos tratados con estatinas. Posiblemente, añaden los autores, las estatinas sensibilicen las células tumorales a la radioterapia.

Sin embargo, advierten, las estatinas también podrían ejercer efectos favorables sobre los tejidos mediante la inhibición de la 3-hidroxi-metilglutaril coenzima A (HMGC CoA) reductasa y la reducción celular de los intermediarios isoprenoides derivados del mevalonato, necesarios para la activación de la vía Rho/GTPasa y, en consecuencia, de la quinasa asociada con Rho (ROCK). Por su parte, los estudios *in vitro* demostraron que la pravastatina ejerce efectos antifibróticos, antiinflamatorios y antitrombóticos en líneas celulares humanas irradiadas, en tanto que en un ensayo la lovastatina en dosis bajas protegió las células endoteliales humanas de la radiación. Asimismo, los estudios con animales mostraron que la pravastatina, la simvastatina y la lovastatina revierten la fibrosis intestinal asociada con la radioterapia, atenúan la enteropatía intestinal tardía, reducen el daño

del íleon luego del tratamiento fraccionado y disminuyen la expresión de los marcadores profibróticos, inflamatorios y trombóticos.

Igualmente, de acuerdo con los resultados de algunos trabajos, los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA) también disminuirían la toxicidad asociada con la radioterapia. Por ejemplo, en un estudio realizado con 146 enfermos con cáncer de pulmón, el tratamiento con IECA evitó el daño relacionado con la radioterapia. Tres trabajos clínicos con enfermos con cáncer de próstata mostraron un mejor pronóstico en los pacientes hipertensos. En un estudio se incluyeron sujetos con cánceres no urológicos y también se comprobó el efecto favorable de la hipertensión arterial, independientemente de la localización del tumor. Seguramente, añaden los expertos, el beneficio observado tiene que ver con el tratamiento antihipertensivo. El objetivo de la presente investigación fue establecer el efecto de las estatinas y de los IECA sobre la toxicidad de los tejidos normales, asociada con la radioterapia pelviana.

Pacientes y métodos

El estudio se llevó a cabo en una única institución; abarcó pacientes con cánceres ginecológicos (de cuello de útero, endometrio, ovarios, útero y vulva), urológicos (de próstata) o del tracto gastrointestinal inferior (cáncer colorrectal y anal) confirmados por histología, sometidos a radioterapia con haz externo, según los protocolos correspondientes en el centro. Los efectos adversos gastrointestinales se valoraron en forma basal, una vez por semana durante la radioterapia y un año más tarde mediante el *Inflammatory Bowel Disease Questionnaire – Bowel* (IBDQ-B) que incluye diez preguntas; el puntaje máximo (70 puntos) sugiere ausencia de síntomas, en tanto que el mínimo (10 puntos) indica síntomas importantes.

Para cada paciente se analizaron los puntajes de toxicidad aguda, entre el inicio y el final de la radioterapia (área bajo la curva [ABC] para el IBDQ-B y caída máxima aguda del puntaje) y la toxicidad tardía (según los puntajes al año). Durante las seis semanas de radioterapia, los puntajes de las ABC pudieron ser de 0 a 360; los valores más bajos indican menor toxicidad.

Retrospectivamente, se obtuvo información sobre el tratamiento con estatinas o IECA durante la radioterapia y al año de su aplicación. Se determinaron los cambios en los puntajes del IBDQ-B en relación con la utilización de estatinas e IECA. Los valores del ABC del IBDQ-B se transformaron en logaritmos y se analizaron con modelos ANOVA con el propósito de conocer las posibles asociaciones entre las cifras del ABC del IBDQ-B en el periodo agudo y los tratamientos. Los autores destacan que en un estudio previo, dicha medición predijo la toxicidad tardía vinculada con la radioterapia.

Resultados

El análisis incluyó 308 pacientes reclutados entre 2004 y 2006; 253 de los 298 médicos generales contactados participaron en el estudio. Las valoraciones de toxicidad aguda se realizaron en 237 pacientes, en tanto que las de toxicidad tardía se efectuaron en 164 personas. Para todos los subgrupos de enfermos, los sujetos "tratados" fueron de más



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

edad que los "no tratados" (73.5 años en comparación con 67 años; 72 respecto de 68 años y 72 en comparación con 69 años en los grupos asignados a estatinas [$p = 0.002$], IECA [$p = 0.111$] y estatinas más IECA [$p = 0.381$], respectivamente); igualmente, los enfermos "tratados" recibieron dosis altas o intermedias de radioterapia (64 respecto de 55.8 Gy; 60 respecto de 55.8 Gy y 64 en comparación con 55.8 Gy entre los individuos tratados con estatinas [$p = 0.014$], IECA [$p = 0.315$] y estatinas más IECA [$p = 0.276$], respectivamente). El número de varones superó al de mujeres en tres veces (en el grupo de las estatinas) y lo duplicó en los pacientes tratados con IECA y en los enfermos que recibían los dos tipos de fármacos; el 57% de la totalidad de la cohorte era de sexo masculino. Al año se dispuso de información para 164 enfermos (62% de sexo masculino); 24 pacientes con tumores gastrointestinales, 56 enfermas con tumores ginecológicos y 84 sujetos con tumores urológicos. La edad promedio fue de 68.7 años y la mediana de la dosis de radiación fue de 55.8 Gy.

Al inicio del tratamiento y durante la radioterapia, 38 enfermos (16%) estaban tratados con estatinas (18 con atorvastatina, 14 recibían simvastatina, cinco tomaban pravastatina y un solo paciente estaba tratado con rosuvastatina). La atorvastatina se utilizó en dosis de 10 a 80 mg/día, la dosis de simvastatina fue de 20 a 40 mg diarios, en tanto que la pravastatina y la rosuvastatina se usaron en dosis de 20 y 10 mg/día, respectivamente.

En total, 39 pacientes (16.5%) utilizaban IECA al inicio o durante la radioterapia (14 enfermos estaban medicados con ramipril, 10 recibían lisinopril, 8 tomaban perindopril y 4 eran tratados con fosinopril, en dosis de 2.5 a 10 mg/día, 2.5 a 20 mg diarios, 2 a 8 mg/día y 10 a 20 mg diarios, en el mismo orden. El 7.6% de los enfermos ($n = 18$) estaban medicados con estatinas e IECA, en distintas combinaciones, en el período agudo.

Al evaluar la toxicidad gastrointestinal aguda en 237 pacientes se comprobó una disminución de 6.9 puntos en el IBDQ-B, de una media de 66 puntos al inicio de la radioterapia a 59.1 puntos al final del tratamiento. Entre el inicio y el final de la radioterapia, en los subgrupos de pacientes no tratados, las modificaciones promedio en el puntaje fueron de 7.3 puntos en los sujetos que no estaban tratados con estatinas, de 7.3 puntos en los pacientes que no recibían IECA y de 7 puntos en los enfermos que no utilizaban estos medicamentos. En comparación, los cambios promedio en los puntajes fueron de 4.8 puntos en los sujetos tratados con estatinas, de 5 puntos en los individuos medicados con IECA y de 4.9 puntos en los enfermos que usaban los dos tipos de drogas. Los puntajes basales en el IBDQ-B fueron más altos (en 2.6 puntos) en los pacientes tratados con estatinas, respecto de los no tratados; en los individuos que recibían IECA (en 1.2 punto) en comparación con los enfermos sin tratamiento con IECA, y en los sujetos medicados con ambos fármacos (en 3.4 puntos).

Los sujetos medicados presentaron aumentos menos importantes en los puntajes de toxicidad aguda (valores más desfavorables en el IBDQ-B) en comparación con los enfermos que no usaban estas drogas; igualmente, en los primeros se comprobó menor gravedad de la toxicidad aguda global (puntajes inferiores del ABC del IBDQ-B). Las diferencias más importantes se observaron entre los sujetos tratados con estatinas más IECA respecto de los individuos que no utilizaban estos fármacos, con una diferencia de 7.4 puntos para el peor puntaje agudo del IBDQ-B y de 30 puntos para el puntaje del ABC del IBDQ-B.

El análisis de varianza reveló que la utilización de estatinas se asoció significativamente con el ABC del IBDQ ($p = 0.04$) después de considerar los puntajes basales, una interacción

que no se produjo con los IECA ($p = 0.20$). La utilización de estatinas más IECA se relacionó más fuertemente con el ABC del IBDQ-B ($p = 0.008$) después del ajuste según los valores basales.

Al evaluar los diferentes subgrupos (según cada uno de los tratamientos), la caída aguda del puntaje del IBDQ-B (mayor toxicidad) fue menor entre los pacientes tratados con pravastatina (descenso de 6.22 puntos para la atorvastatina hasta una disminución de 2.4 puntos para la pravastatina). La caída aguda promedio del IBDQ-B en los sujetos que utilizaban IECA fue inferior en el grupo que recibía perindopril (descenso desde 18 puntos para el fosinopril hasta 0.1 punto para el perindopril). El descenso varió de 5.8 puntos en los individuos medicados con simvastatina más un IECA hasta 3.3 puntos en los enfermos tratados con pravastatina más IECA.

En el análisis de la toxicidad gastrointestinal tardía, al año ($n = 164$), los puntajes promedio del IBDQ-B cayeron 2.8 puntos en promedio; el descenso fue de 2.7 puntos en promedio entre los individuos no tratados con estatinas ($n = 138$), de 3.1 puntos en los pacientes que no utilizaban IECA ($n = 137$) y de 2.6 puntos en los enfermos que no estaban medicados con estatinas ni IECA ($n = 150$). En los subgrupos de pacientes tratados, los puntajes al año cayeron tres puntos entre los enfermos que usaban estatinas ($n = 26$), 1.1 punto en los pacientes medicados con IECA ($n = 27$) y 4 puntos en los sujetos que recibían estatinas e IECA ($n = 14$). Los puntajes promedio del IBDQ-B al año permanecieron más altos en todos los subgrupos de pacientes tratados en comparación con los subgrupos de enfermos no tratados.

Los descensos al año cayeron entre 3.5 puntos en los enfermos que recibían atorvastatina y 4.1 puntos en los enfermos que usaban simvastatina. En el subgrupo de IECA, los puntajes se redujeron entre 1.7 punto en los enfermos que usaban fosinopril y 9.6 puntos en los pacientes tratados con perindopril. En cambio, entre los sujetos medicados con enalapril y lisinopril, los puntajes aumentaron en 0.5 y 3 puntos en promedio, respectivamente. En el subgrupo de pacientes tratados con estatinas e IECA los descensos fueron similares: 3 puntos en el grupo de simvastatina más IECA; 4 puntos en el grupo de pravastatina más IECA y 4 puntos en el de atorvastatina más IECA.

Cuarenta y tres pacientes fallecieron antes del año de seguimiento; 26 decesos obedecieron a la progresión de la enfermedad, en tanto que siete enfermos murieron por otras causas, no relacionadas con el cáncer. En los diez sujetos restantes, la mortalidad fue atribuible a la toxicidad asociada con el tratamiento antineoplásico (quimioterapia, radioterapia o cirugía).

Discusión

El presente trabajo demuestra por primera vez que la utilización de estatinas o de estatinas más IECA durante la radioterapia pelviana reduce sustancialmente la toxicidad gastrointestinal, a juzgar por los puntajes del IBDQ-B y del ABC del IBDQ-B, un parámetro que sería mejor predictivo de la toxicidad tardía, incluso luego de efectuar los ajustes según el sexo. Los autores destacan que si bien los cambios en los puntajes fueron moderados, las modificaciones mayores de 6 puntos se consideran clínicamente relevantes.

En los estudios previos, por lo general no se dispuso de información acerca del tipo de fármaco, la dosis y la duración del tratamiento, parámetros que pudieron analizarse en esta ocasión. Así, se comprobó que la pravastatina ejercería el mayor efecto protector, en comparación no sólo con las restantes estatinas sino también con las terapias combinadas con IECA, tal vez en relación con sus características no lipófilas y por evitar el metabolismo de primer paso hepático. Además,

añaden los autores, esta estatina se concentra en los tejidos periféricos más de 300 veces en comparación con las estatinas lipófilas. También ejercería efectos locales en el íleon terminal y en la parte distal del intestino delgado. Los resultados se confirmaron en los modelos que consideraron los valores basales del IBDQ-B.

En conclusión, los resultados del presente estudio indican que las estatinas, los IECA y la combinación de ambos se asocian con beneficios importantes en los enfermos sometidos a radioterapia pelviana. Los estudios venideros serán de gran ayuda para esclarecer los mecanismos involucrados en los efectos protectores, señalan por último los autores.



Información adicional en
www.siicsalud.com/dato/resiic.php/133794

2 - Estudio Aleatorizado de Fase III sobre la Terapia de Mantenimiento con Gemcitabina o Erlotinib frente a la Conducta Expectante, con Tratamiento de Segunda Línea Predefinido, luego de Quimioterapia de Inducción con Cisplatino y Gemcitabina en Cáncer de Pulmón de Células No Pequeñas Avanzado

Pérol M, Chouaid C, Milleron B y colaboradores

Centre Léon Bérard, Lyon, Francia

[Randomized, Phase III Study of Gemcitabine or Erlotinib Maintenance Therapy versus Observation, with Predefined Second-Line Treatment, after Cisplatin-Gemcitabine Induction Chemotherapy in Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer]

Journal of Clinical Oncology 30(28:3516-3524, Oct 2012

En pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas en estadio avanzado sometidos a quimioterapia de inducción con cisplatino y gemcitabina, la terapia de mantenimiento con gemcitabina o con erlotinib ha demostrado mejorar la duración del control de la enfermedad, aunque no prolongaría la supervivencia global.

La atención de pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas (CPCNP) en estadio IV incluye la administración de múltiples líneas de tratamiento que están separadas por intervalos libres de tratamiento predefinidos. El intervalo posterior a la terapia de primera línea es generalmente corto (de 2 a 3 meses) y conlleva el riesgo de un rápido deterioro clínico, el cual con frecuencia descarta la implementación del tratamiento de segunda línea. De hecho, en la práctica clínica, sólo dos tercios de los pacientes que experimentan una respuesta objetiva o una estabilización de la enfermedad luego de la terapia doble basada en platino reciben luego la terapia de segunda línea. La imposibilidad de implementar una terapia efectiva luego del tratamiento de primera línea puede llevar a una reducción en la supervivencia global (SG).

La terapia de mantenimiento consiste en continuar el tratamiento luego de alcanzar una respuesta clínica con la quimioterapia basada en platino, para así aumentar la duración del control de la enfermedad y, en última instancia, mejorar la supervivencia. Actualmente, el hecho de disponer de drogas que son mejor toleradas ha convertido la terapia de mantenimiento en una opción viable dado que, previamente, la prolongación de la terapia basada en platino implicaba una toxicidad acumulativa que impedía el uso de esta estrategia.

Para la administración de la terapia de mantenimiento han sido investigados dos métodos: continuar con el componente

no platino del régimen de primera línea o introducir una nueva droga de probada eficacia en el ámbito de la terapia de segunda línea inmediatamente después del final de la quimioterapia de inducción. En el primer caso, la continuidad de la terapia con gemcitabina y, recientemente, con pemetrexed, han demostrado prolongar significativamente la supervivencia libre de progresión (SLP), con una potencial mejoría en la SG. Por su parte, en el segundo caso, la introducción de erlotinib o pemetrexed también ha demostrado mejorías tanto en la SLP como en la SG.

No obstante, más allá de estos resultados alentadores, han surgido algunos cuestionamientos con respecto al diseño de los ensayos que investigaron este tema, por los que se pudo haber sobreestimado el beneficio sobre la SG, además de que los resultados positivos no serían los mismos según la respuesta obtenida con la quimioterapia de inducción.

En este contexto, se llevó a cabo un ensayo de fase III con el fin de investigar dos estrategias de mantenimiento: continuidad de la terapia con gemcitabina o cambiar a la terapia con erlotinib, comparada con mantener una conducta expectante, en pacientes con CPCNP avanzado cuya enfermedad fue controlada luego de la quimioterapia de inducción con gemcitabina y cisplatino. El diseño del estudio presentaba el mismo tratamiento de segunda línea (pemetrexed) en los tres grupos de tratamiento (gemcitabina, erlotinib o conducta expectante) con el fin de evitar sesgos en el análisis de supervivencia como resultado de un desequilibrio en los tratamientos subsiguientes.

Pacientes y métodos

Los participantes fueron enrolados en el estudio al comienzo de la quimioterapia de inducción, y eran elegibles si reunían los siguientes criterios: edad entre 18 y 70 años, CPCNP en estadio IIIB o IV documentado histológicamente o citológicamente, con compromiso pleural, enfermedad medible según los criterios de evaluación de respuesta en tumores sólidos (RECIST) 1.0 y estado funcional en la escala Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) de 0 o 1.

Los criterios de exclusión fueron los siguientes: terapia previa con un inhibidor del receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR), radioterapia concomitante (excepto por metástasis óseas), enfermedad pulmonar intersticial preexistente, otros procesos malignos dentro de los cinco años previos (con excepción del carcinoma *in situ* de cuello uterino o el cáncer de piel de células basales) y metástasis cerebrales sintomáticas.

Una vez enrolados, los pacientes recibieron cuatro ciclos de quimioterapia de inducción con cisplatino y gemcitabina. El estado de la enfermedad fue reevaluado luego de completar los cuatro ciclos de tratamiento. Los participantes que no presentaban signos de progresión de la enfermedad ni toxicidad inaceptable fueron distribuidos aleatoriamente en tres grupos: un grupo continuó recibiendo gemcitabina como terapia de mantenimiento, un segundo grupo cambió a erlotinib como terapia de mantenimiento, y en el último grupo (control) se adoptó una conducta expectante. Ante la progresión de la enfermedad, los pacientes de los tres grupos debían recibir pemetrexed como terapia predefinida de segunda línea.

La respuesta tumoral fue evaluada mediante tomografía computarizada luego de dos y cuatro ciclos (evaluación basal) de la terapia de inducción con cisplatino y gemcitabina, a las 6 y 12 semanas luego de la distribución aleatoria durante la fase de mantenimiento, y luego, una vez cada 9 semanas hasta que se produjera la progresión de la enfermedad o el deceso del paciente. Ante la progresión de enfermedad, la evaluación tumoral se llevaba a cabo cada dos ciclos (6 semanas) de pemetrexed.

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

Asimismo, se registró la presencia de efectos adversos y, cuando fue posible, se tomaron muestras para análisis de biomarcadores (EGFR y mutaciones del EGFR) con el fin de determinar posibles correlaciones con los resultados del tratamiento.

El principal criterio de valoración fue la SLP, es decir el tiempo transcurrido desde la distribución aleatoria hasta la progresión de la enfermedad o la muerte del paciente. Como criterios secundarios se evaluaron la SG (tiempo transcurrido desde la distribución aleatoria hasta la muerte del paciente, cualquiera fuese la causa), la tolerabilidad y los efectos pronósticos asociados con la expresión del EGFR o con mutaciones del EGFR.

Resultados

En total, 834 pacientes que recibieron terapia de inducción con cisplatino y gemcitabina fueron enrolados entre julio de 2006 y junio de 2009; de estos, 464 fueron distribuidos aleatoriamente en los tres grupos mencionados e incluidos en el presente estudio. Las principales razones para la exclusión fueron progresión de enfermedad, toxicidad y muerte. La mediana del período de seguimiento para todos los pacientes fue de 25.6 meses.

La terapia de mantenimiento con gemcitabina prolongó significativamente la SLP, en comparación con la conducta expectante. El beneficio sobre este parámetro fue coincidente en el análisis de subgrupos, pero se halló una tendencia a obtener un mayor beneficio en los pacientes que recibieron pemetrexed como terapia de segunda línea y en aquellos que presentaron una respuesta objetiva a la terapia de inducción con cisplatino y gemcitabina. No obstante, el beneficio sobre la SLP no se tradujo en una mejoría significativa sobre la SG, en comparación con la conducta expectante. Un análisis de subgrupos mostró que el beneficio sobre la SG podría observarse en pacientes con un estado funcional de 0 (según la escala ECOG), en aquellos que presentaron una respuesta objetiva a la quimioterapia de inducción con cisplatino y gemcitabina, y en los que recibieron pemetrexed como terapia de segunda línea.

Por su parte, la terapia de mantenimiento con erlotinib también mejoró significativamente la SLP en comparación con la conducta expectante. Tampoco en este caso se hallaron diferencias en distintos subgrupos divididos por edad, hábito tabáquico o respuesta a la terapia de inducción, aunque se observó una tendencia a obtener un mayor beneficio en los pacientes no fumadores y en los que recibieron pemetrexed como terapia de segunda línea. Sin embargo, la terapia de mantenimiento con erlotinib no logró mejorar la SG, comparada con la conducta expectante. En este caso, el análisis de subgrupos no mostró efecto alguno derivado de la respuesta a la quimioterapia de inducción, aunque en forma similar a lo hallado en los pacientes del grupo de la gemcitabina, aquellos con un estado funcional de 0 (según la escala ECOG) y los que recibieron terapia de segunda línea con pemetrexed parecen haber obtenido un mayor beneficio de la terapia de mantenimiento con erlotinib.

En el grupo con conducta expectante, el 90.9% de los pacientes recibieron tratamiento de segunda línea, comparado con un 77.2% y un 79.9% en los grupos tratados con gemcitabina y erlotinib, respectivamente. Los resultados de la terapia de segunda línea no difirieron entre los distintos grupos.

Por otra parte, según el análisis de inmunohistoquímica, el 57.1% de las muestras disponibles eran positivas para el

EGFR. No obstante, el estado de positividad o negatividad respecto de este parámetro no generó un efecto significativo sobre la SLP, ni con la terapia de mantenimiento con gemcitabina ni con la de erlotinib.

Por último, no se observaron efectos adversos inesperados durante la terapia de mantenimiento con gemcitabina o erlotinib. Los efectos adversos más comunes con gemcitabina fueron los hematológicos (neutropenia grado 3/4 en el 20.8% de los pacientes y dos casos de muerte asociados con el tratamiento); con erlotinib, el exantema cutáneo fue el efecto adverso más frecuente (exantema grado 3/4 en el 9% de los pacientes).

Discusión y conclusión

El presente trabajo ha demostrado que tanto la terapia de mantenimiento con gemcitabina como con erlotinib brindan una mejoría clínica y estadísticamente significativa en la duración del control de la enfermedad, con una toxicidad manejable. Sin embargo, a pesar del beneficio demostrado sobre la SLP, no se obtuvo un beneficio significativo sobre la SG.

El análisis del efecto de la terapia de segunda línea con pemetrexed no sugiere una interacción negativa entre gemcitabina y pemetrexed que pudiera haber comprometido el efecto sobre la SG. Asimismo, el análisis de subgrupos indicó que en los pacientes con un estado funcional de 0 (según la escala ECOG) luego de la terapia de inducción y en aquellos con una respuesta objetiva a la quimioterapia con cisplatino y gemcitabina, la terapia de mantenimiento con gemcitabina podría generar un beneficio sobre la SG. Por el contrario, los pacientes con enfermedad estable parecen no beneficiarse con dicha terapia de mantenimiento. Estos hallazgos coinciden con los resultados de estudios publicados previamente. Por lo tanto, la terapia de mantenimiento con gemcitabina podría ser una opción útil para pacientes con buen estado funcional que han obtenido una respuesta objetiva a la quimioterapia de inducción.

Por su parte, la terapia de mantenimiento con erlotinib también brindó una prolongación significativa de la SLP, la cual es de similar magnitud a la informada en estudios previos. No obstante, el análisis de supervivencia no reveló una mejoría sobre la SG, dato que difiere de lo informado previamente. Es de destacar que, en el análisis de subgrupos, para el caso de la terapia de mantenimiento con erlotinib, el efecto sobre la SG no varió en relación con la respuesta a la quimioterapia de inducción.

En conclusión, la terapia de mantenimiento con gemcitabina o con erlotinib mejora significativamente la duración del control de la enfermedad en pacientes con CPCNP avanzado tratado con cisplatino y gemcitabina como terapia de primera línea, independientemente del hábito tabáquico, la histología, el sexo o la expresión del EGFR. Los efectos adversos fueron manejables en ambos tratamientos. Ninguno de ellos mejoró la SG, pero la optimización de los tratamientos subsiguientes con una terapia de segunda línea predefinida podría explicar el menor beneficio obtenido en comparación con otros ensayos.

La respuesta a la terapia de inducción parece influenciar el beneficio obtenido pero sólo para el caso de la gemcitabina, lo que sugiere que la terapia de mantenimiento con esta droga debería prescribirse sólo en pacientes con buen estado funcional y respuesta objetiva a la terapia de inducción. En cambio, la terapia de mantenimiento con erlotinib podría ser prescrita en forma independiente de la respuesta a la quimioterapia de inducción.



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



Información adicional en www.siicsalud.com/dato/resiic.php/133830

3 - Eficacia Protectora Cruzada de la Vacuna con Adyuvante AS04 contra HPV-16/18 contra la Infección Cervical y las Lesiones Precancerosas Provocadas por los Tipos de HPV Oncogénicos No Vacunales: Análisis Final a 4 Años del Estudio Aleatorizado y a Doble Ciego PATRICIA

Wheeler C, Castellsagué X, Lehtinen M y colaboradores

University of New Mexico Health Sciences Center, Albuquerque, EE.UU.

[Cross-Protective Efficacy of HPV-16/18 AS04-Adjuvanted Vaccine against Cervical Infection and Precancer Caused by Non-Vaccine Oncogenic HPV Types: 4-Year end of Study Analysis of the Randomised, Double-Blind PATRICIA Trial]

Lancet Oncology 13(1):100-110, Dic 2012

La vacuna contra HPV-16/18 demostró eficacia protectora cruzada contra HPV-33, HPV-31, HPV-45 y HPV-51 en diferentes cohortes que representaron diversos grupos de mujeres.

Actualmente, se han identificado 15 tipos de papilomavirus humano (HPV) como oncogénicos, y la infección por estos virus es causa necesaria de cáncer cervical invasivo (CCI). Entre los tipos de HPV oncogénicos, HPV-16 y HPV-18 son los más prevalentes, ya que provocan aproximadamente el 70% de los CCI en todo el mundo, seguidos por HPV-45. Los tipos HPV-16 (especies A9) junto con los tipos HPV-18 y HPV-45 (especies A7) producen el 75% de los carcinomas de células escamosas (CCE) y el 94% de los adenocarcinomas. Los otros cinco tipos oncogénicos más comunes son las especies A9 (HPV-31, HPV-33, HPV-35, HPV-52 y HPV-58) que causan otro 15% de los CCI. Los tipos restantes provocan individualmente un pequeño porcentaje de los casos de CCI en todo el mundo (menos del 2%) y comprenden los tipos HPV-51 (especies A5), HPV-56 (especies A6) y HPV-39 y HPV-59 (especies A7). La posible carcinogenicidad de HPV-66 (especies A6) es incierta, mientras que HPV-68 (especies A7) probablemente sea oncogénico.

Hay dos vacunas disponibles contra HPV, la vacuna con adyuvante AS04 contra los tipos HPV-16/18 y la vacuna contra los tipos HPV-6/11/16/18, que consisten en partículas similares al virus compuestas de proteínas de la cápsida L1 relativamente bien conservadas. Algunos tipos oncogénicos de HPV, que están relacionados filogenéticamente con los tipos vacunales, probablemente compartan epitopes que pueden desencadenar respuestas inmunitarias cruzadas, aunque los anticuerpos neutralizantes cruzados inducidos por la vacuna pueden producirse en niveles mucho menores que los anticuerpos específicos de tipo. En este informe se presentaron los datos de protección cruzada de la vacuna contra HPV-16/18 contra los tipos de HPV oncogénicos no incluidos en la vacuna, provenientes del análisis final del estudio *Papilloma Trial Against Cancer In Young Adults* (PATRICIA).

Métodos

En el estudio PATRICIA se incluyeron mujeres sanas de entre 15 y 25 años, con no más de seis parejas sexuales en su vida (este criterio de exclusión no se aplicó en Finlandia). Las participantes fueron incluidas independientemente de su citología, serología para los tipos HPV-16 o HPV-18 o ADN de HPV basales. Las mujeres se dividieron al azar en una relación 1:1 para recibir la vacuna con adyuvante AS04 contra los tipos HPV-16/18 o la vacuna contra hepatitis A (control) en los meses 0, 1 y 6 en un diseño a doble ciego. Se obtuvieron muestras cervicales cada seis meses para la detección del ADN de HPV y su tipificación. Los exámenes ginecológicos y

las muestras citológicas se obtuvieron cada doce meses. Se utilizó la reacción en cadena de la polimerasa (PCR) de amplio espectro y específica de tipo para el ADN de HPV-16 y HPV-18 para las muestras cervicales y de material de biopsia para el ADN de HPV de 14 tipos oncogénicos de HPV (16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 66 y 68).

Para estimar la magnitud de la protección cruzada el análisis se realizó en tres cohortes: la cohorte por protocolo de eficacia (CPP-E) (mujeres con ADN negativo para HPV del tipo analizado a nivel basal y a los seis meses, y que recibieron las tres dosis de vacuna); la cohorte total vacunada de mujeres sin infección basal por los 14 tipos oncogénicos de HPV (CTV-SIN HPV) y la cohorte vacunada total (CTV) (todas las mujeres que recibieron al menos una dosis de vacuna y que incluyó a aquellas independientemente de la presencia de infección actual o pasada por los tipos de HPV oncogénicos).

En el análisis final del estudio, luego de 48 meses de seguimiento, se evaluó la eficacia de la vacuna contra los 12 tipos de HPV distintos de HPV-16 y HPV-18 en cuanto a la infección persistente de seis meses de duración, la neoplasia intraepitelial cervical (CIN) de grado 2 o más (CIN2+) asociada con los 12 tipos de HPV no vacunales (como criterio de valoración individual o en conjunto) y CIN3+ asociado con los 12 tipos de HPV no vacunales (como criterio de valoración individual o en conjunto). Estos 12 tipos de HPV no vacunales detectados por PCR fueron 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 66 y 68. Todos los casos de CIN fueron revisados por un comité independiente. Los casos de CIN2+ se definieron como CIN2, CIN3, adenocarcinoma *in situ* o carcinoma invasivo; los casos de CIN3+ excluyeron CIN2.

Se calculó la eficacia de la vacuna, con los intervalos de confianza del 95% (IC) con un método exacto condicional. Las tasas de eventos se calcularon como el número de casos divididos por el seguimiento total en años y se expresaron por 100 mujeres/año.

Resultados

Se incluyeron 16 114 mujeres en la CPP-E (grupo de vacuna contra HPV: n = 8 067; control n = 8 047); 11 644 en la CTV-SIN HPV (grupo de vacuna contra HPV: n = 5 824; control n = 5 820), y 18 644 en la CTV (grupo de vacuna: n = 9 319; control n = 9 325).

En la CPP-E, la eficacia de la vacuna fue alta contra el tipo HPV-33: 44.8% (IC 24.6% a 59.9%) para la infección persistente a 6 meses, 68.3% (39.7% a 84.4%) para CIN2+ y 59.4% (20.5% a 80.4%) para CIN2+ con la exclusión de la coinfección por HPV-16/18. Las cifras respectivas para el tipo HPV-31 fueron 76.8% (69% a 82.9%), 87.5% (68.3% a 96.1%) y 84.3% (59.5 a 95.2%). Hubo pocos casos asociados con el tipo HPV-45; pero la eficacia de la vacuna fue del 73.6% (58.1% a 83.9%) para la infección persistente a 6 meses y del 81.9% (17% a 98.1%) para CIN2+; los valores correspondientes para el tipo HPV-51 fueron del 16.6% (3.6% a 27.9%) y del 54.4% (22% a 74.2%). En esta CPP-E, la eficacia de la vacuna contra el criterio de valoración conjunto para los 12 tipos de HPV no vacunales fue del 46.8% (30.7% a 59.4%) para CIN2+, del 24.1% (-1.5% a 43.5%) para CIN2+ con la exclusión de la coinfección por HPV-16/18, del 73.8% (48.3% a 87.9%) para CIN3+ y del 62.1% (21.8% a 82.9%) para CIN3+ con la exclusión de la coinfección por HPV-16/18.

En la CTV-SIN HPV, la vacuna fue eficaz para todos los criterios de valoración de los tipos HPV-31 y HPV-33. Las cifras respectivas fueron del 77.1% (67.2% a 84.4%) y del 43.1% (19.3% a 60.2%) para la infección persistente a 6 meses; del 89.4% (65.5% a 97.9%) y del 82.3% (53.4% a 94.7%) para CIN2+, y del 83.4% (43.3% a 96.9%) y del 76.3% (35.5% a 93%) para CIN2+ con la exclusión de la coinfección por los

tipos HPV-16 y HPV-18. Para el tipo HPV-45, la eficacia de la vacuna fue del 79% (61.3% a 89.4%) para la infección persistente a 6 meses, del 100% (41.7% a 100%) para CIN2+ y del 100% (-429.7% a 100%) para CIN2+ con la exclusión de la coinfección por HPV-16/18; aunque el número de casos fue escaso. Para el tipo HPV-51, se encontró eficacia para la infección persistente a 6 meses (25.5% [12% a 37%]) y para CIN2+ (70.2% [35.6% a 87.6%]), pero no para CIN2+ con la exclusión de la coinfección por HPV-16/18. En esta CTV-SIN HPV, para el criterio de valoración conjunto de los 12 tipos no vacunales de HPV, la eficacia de la vacuna fue del 56.2% (37.2% a 69.9%) contra CIN2+, del 17.1% (-25.5% a 45.4%) para los casos de CIN2+ con la exclusión de la coinfección por HPV-16/18, del 91.4% (65% a 99%) para CIN3+ y del 81.9% (17.1% a 98.1% para CIN3+ con la exclusión de la coinfección por HPV-16/18).

El patrón de eficacia de la vacuna para los criterios de valoración en la CTV fue similar a las de la CPP-E y la CTV-SIN HPV, aunque de menor magnitud dado que incluyó las mujeres sexualmente activas con infección previa o actual por tipos específicos de HPV. En comparación con la CPP-E y la CTV-SIN HPV, se observó una eficacia más moderada en la CTV para la infección persistente a 6 meses y CIN2+ para los tipos de HPV 33, 31, 45 y 51. Para los casos de CIN2+ con la exclusión de la coinfección por los tipos de HPV-16 y HPV-18, en la CTV la vacuna no fue eficaz para el HPV-31. La eficacia de la vacuna en la CTV para el criterio de valoración conjunto para los 12 tipos de HPV no vacunales fue del 34.2% (20.4% a 45.8%) para CIN2+, del 6.2% (-18.1% a 25.6%) para CIN2+ con la exclusión de la coinfección por HPV-16/18, del 47.5% (22.8% a 64.8%) para CIN3+ y del 40% (1.1% a 64.2%) para CIN3+ con la exclusión de la coinfección por HPV-16/18.

Discusión y conclusión

Comentan los autores que los resultados del análisis final del estudio PATRICIA demuestran que la vacuna contra los tipos HPV-16 y HPV-18 brinda protección cruzada contra la infección persistente a 6 meses y las lesiones CIN2+ asociadas con HPV-33, HPV-31, HPV-45 y HPV-51. La eficacia de la vacuna para todos los criterios de valoración en todas las cohortes sólo se observó para el tipo HPV-33. Las estimaciones de eficacia fueron generalmente superiores en la CTV-SIN HPV y la CPP-E con respecto a la CTV, que incluyó las mujeres con infecciones o lesiones actuales o pasadas asociadas con los tipos de HPV considerados en el análisis. El tipo HPV-33 es el cuarto tipo más prevalente después de HPV-16, HPV-18 y HPV-45 en el CCI en todo el mundo (4% de prevalencia). Hay pruebas crecientes sobre el alto riesgo del tipo HPV-33 para la progresión a CIN2 o CIN3 y el porcentaje de riesgo para carcinoma *in situ* o adenocarcinoma *in situ*, con respecto a HPV-16, se informó en un 101%, similar al de las mujeres con positividad para HPV-16. Se obtuvieron altas tasas de eficacia para la infección persistente a 6 meses y CIN2+ asociadas por HPV-31 en la CPP-E y la CTV-SIN HPV. Para el tipo HPV-45, el más relacionado con HPV-18, la eficacia cruzada de la vacuna se observó para la infección persistente a 6 meses y CIN2+ con coinfección por HPV-16/18 o sin ella en todas las cohortes. También, se encontró protección cruzada contra la infección persistente a 6 meses y CIN2+ asociadas con HPV-51, aunque de menor magnitud en comparación con los tipos de HPV-33, HPV-31 y HPV-45. La eficacia de la vacuna contra las lesiones CIN3+ fue inferior que para CIN2+ y la infección persistente a 6 meses.

Una posible explicación para la elevada protección cruzada con la vacuna contra HPV-16/18 es la presencia del adyuvante AS04, que mejora la respuesta inmunitaria total.

En conclusión, la vacuna contra HPV-16/18 demostró eficacia protectora cruzada contra HPV-33, HPV-31, HPV-45 y HPV-51 en diferentes cohortes que representaron diversos grupos de mujeres.

 Información adicional en www.sicisalud.com/dato/resiic.php/132693

4 - Carcinoma Renal de Células no Claras: ¿El Receptor de Rapamicina Representa un Objetivo Terapéutico Racional?

Albiges L, Molinie V, Escudier B

Institut Gustave Roussy, Villejuif, Francia

[Non-Clear Cell Renal Cell Carcinoma: Does the Mammalian Target of Rapamycin Represent a Rational Therapeutic Target?]

Oncologist 17(8):1051-1062, 2012

Si bien se dispone de escasa información científica, los inhibidores del receptor del factor de crecimiento vascular endotelial y, especialmente, los antagonistas del receptor de rapamicina parecen constituir estrategias terapéuticas eficaces y seguras para los pacientes con carcinoma renal de células no claras.

Se estima que la mortalidad ajustada para la edad del cáncer renal es de 4.1 casos cada 100 000 individuos. La tasa de incidencia en los varones duplica a la informada en las mujeres; en los hombres, el cáncer renal es una de las principales causas de mortalidad asociada con neoplasias. Se cita que el 85% de los cánceres renales son carcinomas de células renales, mientras que entre el 10% y el 15% corresponde a tumores uroteliales o transicionales. Los restantes casos comprenden neoplasias menos frecuentes. Alrededor de las tres cuartas partes de los tumores de células renales son carcinomas de células claras (CCC), mientras que el 25% restante se denomina, en forma general, carcinomas renales de células no claras (CRCNC). Los CRCNC representan en realidad un grupo de neoplasias con diversidad histológica y genética, entre los que se destacan los carcinomas papilar, cromóforo y de los túbulos colectores.

Hasta 2005, la interleuquina 2 a altas dosis era la única terapia aprobada para el cáncer renal avanzado. En la actualidad, se dispone de terapias moleculares como los inhibidores de la tirosina quinasa (ITQ) del receptor del factor de crecimiento vascular endotelial (VEGF), como el sunitinib y el sorafenib, el anticuerpo monoclonal bevacizumab y los inhibidores del receptor de la rapamicina en los mamíferos (mTOR), como el everolimus y el temsirolimus. Aunque estos fármacos han sido evaluados en pacientes con carcinoma de células renales, la escasa proporción de sujetos con CRCNC y su exclusión en estudios relevantes de fase III ha impedido disponer de datos acerca de la eficacia de las terapias dirigidas en estos enfermos.

Se reconoce que la vía del mTOR es regulada en aumento en el contexto de diversas neoplasias sólidas y hematológicas. Los inhibidores del mTOR se encuentran aprobados para la terapia de pacientes con CCC, por lo cual se especula que estos fármacos podrían constituir un recurso terapéutico en individuos con CRCNC. En este ensayo, se describió la participación de la vía del mTOR en sujetos con CRCNC, con revisión del abordaje clínico actual de estos pacientes.

Clasificación

Los CRCNC constituyen un grupo heterogéneo de neoplasias. Los carcinomas papilar y cromóforo representan aproximadamente el 10% y el 15% de todos los carcinomas renales, en ese orden, mientras que junto al CCC abarcan el 90% de todos los cánceres de riñón.

El carcinoma papilar renal está constituido por células con tinción y tamaño variables. Estas neoplasias se subdividen en 2 variantes, denominadas tipo 1 (células basófilas predominantes) y tipo 2 (células eosinófilas). El carcinoma papilar tipo 2 se caracteriza por un comportamiento tumoral más agresivo, con presencia de nucléolos y mayor tamaño nuclear. Ambas variantes histológicas presentan trisomía de los cromosomas 7 y 17, mientras que los carcinomas papilares de tipo 2 se asocian con la incorporación de otras anomalías, como pérdida del cromosoma Y, así como aberraciones en los cromosomas 8, 9, 12, 16 y 20. Aunque la presencia de estas alteraciones es sugestiva del diagnóstico, su ausencia no permite excluir un carcinoma papilar.

Asimismo, los tumores cromóforos representan cerca del 5% de los carcinomas renales. Se trata de neoplasias que incluyen células de citoplasma eosinófilo o pálido, con gran variedad de tamaños; las células de mayores dimensiones tienden a concentrarse en torno a pequeños vasos sanguíneos. La tinción con hierro coloidal de Hale puede ser útil para la diferenciación de estos tumores. Desde el punto de vista genético, los carcinomas cromóforos se vinculan con hipoploidía y monosomía de múltiples cromosomas.

Además, los carcinomas de túbulo colector comprenden a menos del 1% de todos los carcinomas renales. Aunque se verifican en la histología canales irregulares alineados con un epitelio muy atípico en un estroma desmoplásico con inflamación, la demostración del origen de este tumor es difícil debido a la falta de un patrón genético definido. La variante medular es más agresiva y se asocia con rasgo drepanocítico.

Traslocación MiTF/TFE

Se ha identificado un subtipo de carcinoma renal definido por distintas traslocaciones que involucran al cromosoma Xp11.2, con formación de genes de fusión a partir del gen *TFE3*. Si bien la mayoría de estas traslocaciones se informan en pacientes pediátricos, se han descrito casos en adultos. La presencia de este gen de fusión se ha vinculado con mayor agresividad tumoral.

Pronóstico

Entre las variables asociadas con el pronóstico de los CRCNC se destacan los factores histológicos (grado de Fuhrman, subtipo tumoral, parámetros sarcomatoides, invasión microvascular) y clínicos (estado general, síntomas, anemia, recuento de plaquetas, caquexia). Por otra parte, el sistema TNM de estadificación puede aplicarse para definir el tamaño tumoral, la localización, la invasión suprarrenal y la presencia de metástasis ganglionares. La utilidad de los marcadores moleculares como factores predictivos es motivo de debate y no se recomienda en la actualidad para la práctica clínica.

Se advierte que el pronóstico de los pacientes con CCC depende de la agresividad tumoral definida por el grado de Fuhrman, el estadio TNM y la presencia de cambios sarcomatoides. Estas premisas son válidas para los CRCNC, pero se señala que los tumores papilares de tipo 1 y los carcinomas cromóforos tienen en general un buen pronóstico. No obstante, los carcinomas papilares tipo 2 se asocian con menor supervivencia, dado que suelen diagnosticarse en etapas avanzadas de la enfermedad. Por otra parte, los tumores del túbulo colector y las variantes medulares, así como los carcinomas con traslocaciones, se vinculan con un comportamiento muy agresivo.

Papel de la vía mTOR

La mayor parte de los CRCNC constituye variantes tumorales mal definidas con variados componentes genéticos y patológicos. Esta diversidad representa una limitación para establecer terapias eficaces. De todos modos, se reconoce la presencia de vías comunes en términos de la proliferación celular y el crecimiento tumoral. La serina-treonina quinasa mTOR se asocia con la vía de la 3-quinasa del fosfatidilinositol (PI3K), la cual es activada ante diversos estímulos. La disfunción de la vía de la PI3K se ha relacionado con múltiples neoplasias.

Se agrega que el mTOR involucra 2 complejos, denominados mTORC1 (regulado por la vía de la PI3K) y mTORC2 (asociado con la regulación y organización del citoesqueleto de actina, entre otros). Los análogos de la rapamicina e inhibidores del mTOR, como el everolimus y el temsirolimus, interactúan con el mTORC1, con reducción de las vías de fosforilación de las proteínas efectoras de los factores de iniciación de la traducción 4E y la quinasa S6 de las proteínas ribosomales. Como consecuencia, se verifica menor proliferación celular y reducción de la angiogénesis. En los carcinomas renales, uno de los eventos principales de la vía del mTOR es la traducción del factor inducible por hipoxia (HIF) de tipos 1-alfa y 2-alfa, así como de numerosos genes asociados con la carcinogénesis.

La mayoría de los cánceres renales son espontáneos, pero se reconocen CCC y CRCNC asociados con enfermedades familiares. Se identifican 7 genes vinculados con los síndromes de cáncer renal hereditario; las mutaciones del gen de von Hippel-Lindau, el protooncogén *MET*, los genes de complejo de esclerosis tuberosa tipo 1 y tipo 2 (*TSC*), la foliulina, la fumarato hidratasa y la succinato deshidrogenasa dan lugar a alteraciones de la regulación con estabilización o regulación en aumento de la síntesis de HIF. El mTOR regula en forma directa la producción de HIF por medio de la participación de proteínas asociadas de regulación. Por consiguiente, se postula que la acumulación de HIF y la activación del mTOR son mecanismos moleculares comunes a distintos subtipos de cáncer renal. En modelos con animales de laboratorio y en experiencias *in vitro*, se ha señalado que la quinasa *LRRK2* (*leucine rich-repeat kinase 2*) se expresa en exceso en el carcinoma papilar renal tipo 1; estos niveles de expresión se correlacionan con una mayor expresión del gen *MET*. La regulación en descenso del gen *LRRK2* se asocia con alteraciones en la señalización del mTOR. Asimismo, en estudios histoquímicos se ha informado que los sujetos con carcinoma con traslocación Xp11 tienen mayores niveles de quinasa S6 fosforilada, lo que se considera un indicador de mayor actividad de la vía del mTOR.

Experiencia clínica en CRCNC

En el estudio *North American Advanced Renal Cell Carcinoma Sorafenib*, de diseño abierto y no aleatorizado, se observó que el tratamiento con sorafenib se asoció con niveles similares de eficacia en sujetos con CCC y CRCNC. En el protocolo *European Advanced Renal Cell Carcinoma Sorafenib* se obtuvieron resultados semejantes. Se acota que en un programa extendido de acceso al sunitinib, se señaló que los agentes que actúan sobre el VEGF se asocian con efectos beneficiosos en sujetos con CRCNC, si bien esta eficacia es de menor magnitud que la informada para los pacientes con CCC.

En otro orden, la utilidad del uso de inhibidores del mTOR en la terapia de enfermos con CRCNC ha sido descrita en el estudio aleatorizado *Global Advance Renal Cell Carcinoma* (ARCC), en el cual se indicó temsirolimus, interferón alfa, o ambos, en el enfoque de pacientes con carcinoma renal metastásico. El 17% al 18% de los participantes tenían diagnóstico de CRCNC o de histología no determinada. En

los pacientes tratados con temsirolimus, la mediana de la supervivencia global fue similar en los sujetos con CCC o con otras variantes tumorales; como contrapartida, el tratamiento con interferón alfa se asoció con menor supervivencia global en los sujetos con CRCNC, al compararlos con aquellos con CCC. El *hazard ratio* para la mortalidad al confrontar el uso de temsirolimus con interferón fue de 0.82 para el CCC, pero se estimó en 0.49 para otros tipos histológicos.

Se acota que, en función de los datos del estudio *RAD001 Expanded Access Trial in RCC (REACT)*, se afirma que el everolimus podría constituir también una potencial opción terapéutica para los sujetos con CRCNC metastásico. En un análisis retrospectivo de este subgrupo de participantes, el 49.3% de los pacientes presentó estabilización de la enfermedad y en el 1.3% de los casos se describió respuesta parcial. Los efectos adversos de grado 3 o 4 fueron anemia (17.3%), derrame pleural (9.3%) y disnea (10.7%), entre otros. Se agrega que se encuentran en curso 2 estudios aleatorizados y abiertos de fase II para la comparación directa de la eficacia y seguridad de los ITQ-VEGF y los inhibidores del mTOR en sujetos con CRCNC.

Tratamiento de variantes específicas

Para el caso de los pacientes con carcinoma papilar renal, se ha informado en un análisis retrospectivo que el sunitinib parece relacionarse con mejores índices de supervivencia en comparación con el sorafenib. Asimismo, en un modelo de fase II con pacientes con carcinoma papilar avanzado o metastásico, el erlotinib (un ITQ contra el receptor del factor de crecimiento epidérmico) se vinculó con un control relevante de la enfermedad y una mediana de supervivencia de 27 semanas. Se señala que, en otro protocolo de fase II en el cual se indicó foretinib (un inhibidor dual del receptor de VEGF y del gen *MET*), la presencia de mutaciones germinales del gen *MET* se correlacionó con mayores índices de respuesta, por lo cual los inhibidores de ese gen podrían representar una alternativa de tratamiento en pacientes seleccionados.

En relación con los carcinomas cromóforos, se ha señalado que tanto los inhibidores del receptor de VEGF como del mTOR parecen eficaces en individuos con procesos metastásicos. De igual modo, el sunitinib, el sorafenib y el temsirolimus han sido indicados en sujetos con traslocaciones Xp11.2 con probables beneficios clínicos.

Recomendaciones actuales

No se dispone de normativas definidas para el tratamiento de los pacientes con CRCNC en fase metastásica o que no pueden ser resueltos mediante la cirugía. Las asociaciones científicas estadounidenses y europeas fundamentan el uso de temsirolimus en sujetos con CRCNC en función de los resultados del estudio ARCC, con una recomendación de categoría 1 en pacientes con mal pronóstico y de categoría 2A en otros grupos de riesgo. Las alternativas sugeridas por los organismos estadounidenses incluyen el sorafenib (categoría 2A), el sunitinib (categoría 2A), el pazopanib (categoría 3), el erlotinib (categoría 3) y la asociación de gemcitabina con doxorubicina en las variantes con diferenciación sarcomatoide (categoría 3). En las normativas europeas se citan el sunitinib y el sorafenib, sin un nivel de recomendación definido.

Conclusiones

De acuerdo con la información disponible en estudios genéticos y preclínicos, la vía del mTOR desempeña un papel relevante en los CRCNC. La activación del mTOR parece un mecanismo molecular común en las distintas variantes de estos tumores. Sin embargo, las recomendaciones actuales de tratamiento aún son limitadas; los ITQ-VEGF parecen eficaces, pero se requiere de estudios aleatorizados para su

incorporación a la práctica clínica cotidiana. Del mismo modo, si bien se dispone aún de escasa información, los inhibidores del mTOR, como el temsirolimus, podrían aplicarse en estos pacientes, dados los resultados de los estudios ARCC y REACT.

 Información adicional en www.sicisalud.com/dato/resiic.php/133847

5 - Asociación de las Mutaciones KRAS y EGFR con la Supervivencia en Pacientes con Adenocarcinomas de Pulmón Avanzados

Johnson M, Sima C, Riely G y colaboradores

Northwestern University, Chicago, EE.UU.

[Association of KRAS and EGFR Mutations with Survival in Patients with Advanced Lung Adenocarcinomas]

Cancer 119(2):356-362, Ene 2013-02-28

La presencia de mutaciones en el gen homólogo del oncogén viral Kirsten 2 del sarcoma de rata (KRAS) constituye un factor pronóstico desfavorable en los pacientes con adenocarcinoma pulmonar.

Los pacientes con mutaciones en el gen del receptor del factor de crecimiento epidérmico (*EGFR*) representan aproximadamente entre el 10% y el 15% de los casos de adenocarcinoma pulmonar avanzado. Sus características son altas tasas de respuesta con el tratamiento con erlotinib o gefitinib, inhibidores de la tirosina quinasa cuyo blanco es el *EGFR*, así como una supervivencia libre de progresión más prolongada en comparación con los pacientes con tumores sin mutaciones en el *EGFR*.

Las mutaciones en el homólogo del oncogén viral Kirsten 2 del sarcoma de rata (*Kirsten rat sarcoma 2 viral oncogene homolog*) se detectan en aproximadamente el 30% de los casos de adenocarcinoma pulmonar avanzado en los Estados Unidos. Diversos estudios de pequeño tamaño y un metanálisis evaluaron los efectos pronósticos de las mutaciones *KRAS*, con resultados incongruentes; aunque ninguno de ellos evaluó adecuadamente otros factores pronósticos y pocos incluyeron los regímenes quimioterapéuticos más modernos considerados actualmente como estándar.

La hipótesis de este trabajo fue que en los pacientes con adenocarcinoma pulmonar en estadio IV, las mutaciones en los genes *EGFR* y *KRAS* permitirían identificar un subgrupo con desenlace clínico diferente. De acuerdo con sus autores, este análisis es el más grande realizado hasta el momento, con una población de 1 036 pacientes con adenocarcinoma pulmonar avanzado con mutaciones en los genes *EGFR* y *KRAS*. En el estudio se evaluaron las características clínicas, los antecedentes terapéuticos y el análisis de las mutaciones y su asociación con la supervivencia.

Materiales y métodos

Se tuvieron en cuenta los datos de los pacientes con adenocarcinoma pulmonar avanzado en estadio IV con análisis de las mutaciones en los genes *EGFR* y *KRAS* atendidos entre 2002 y 2009 en el Servicio de Oncología Torácica del Memorial Sloan-Kettering Cancer Center, de Nueva York, Estados Unidos.

Para el análisis de las mutaciones, se extrajo el ADN genómico de los especímenes tumorales pulmonares. Las mutaciones en el gen *EGFR* se evaluaron por métodos basados en la reacción en cadena de la polimerasa (PCR) que detectan delecciones en el exón 19 y sustituciones de aminoácidos de

leucina por arginina en el codón 858 del exón 21 (L858R) o por genotipificación por espectrometría de masas. La detección de estas dos mutaciones mayores identifica más del 90% de los pacientes.

Las mutaciones en el gen *KRAS* en los codones 12 y 13 se identificaron por el secuenciamiento del exón 2 o por genotipificación basada en espectrometría de masas. El análisis de las mutaciones en el exón 2 del gen *KRAS* identifica más del 95% de los pacientes con cáncer de pulmón con mutaciones en este gen.

A partir de las historias clínicas se recolectó información acerca de las variables clínico-demográficas, como edad, sexo, estado funcional de acuerdo con el puntaje de Karnofsky, hábito de fumar, los antecedentes de tratamientos con inhibidores de la tirosina quinasa dirigidos al *EGFR*, quimioterapia basada en platino o bevacizumab.

La supervivencia se calculó desde la fecha de diagnóstico de enfermedad metastásica hasta la fecha del fallecimiento. Las características demográficas, clínicas y los antecedentes terapéuticos se compararon con la prueba de *chi* al cuadrado.

La supervivencia global (SG) se estimó por el método de Kaplan-Meier y se comparó entre los grupos con la prueba del rango logarítmico para el análisis univariado y los modelos de riesgo proporcional de Cox para el análisis multivariado.

Resultados

Entre los 1 036 pacientes con adenocarcinoma pulmonar avanzado evaluados, 275 tumores (27%) portaron mutaciones en el gen *EGFR*, 241 (23%) mutaciones en el gen *KRAS* y 520 (50%) no presentaron mutaciones en esos genes. Las características clínicas fueron similares en los tres subgrupos. La mediana de la edad fue de 65 años (25-92 años) y la mediana del puntaje de Karnofsky fue del 80%. Las mujeres representaron el 65% de los pacientes con mutaciones en el gen *EGFR* (179 de 275), el 60% de aquellos con mutaciones en el gen *KRAS* (144 de 241) y el 55% de los casos sin mutaciones en los genes *KRAS* o *EGFR* (287 de 520). La mayoría de los enfermos (60%) con mutaciones en el gen *EGFR* nunca habían fumado (166 de 275), mientras que las cifras respectivas fueron de sólo el 7% para aquellos con mutaciones en el gen *KRAS* (16 de 241) y del 31% para aquellos sin mutaciones en ambos genes (162 de 520). Por el contrario, el 93% de los pacientes con mutaciones en el gen *KRAS* eran fumadores o ex fumadores (225 de 241), en comparación con el 69% de aquellos sin mutaciones en los genes *KRAS* o *EGFR* (358 de 520) y el 40% de aquellos con mutaciones en el gen *EGFR* (109 de 275).

Los pacientes con tumores con mutaciones en el gen *EGFR* tuvieron más probabilidad de recibir inhibidores de la tirosina quinasa dirigida al *EGFR*, en comparación con aquellos sin mutaciones en ese gen (97% contra 30%; $p < 0.001$). Los enfermos con mutaciones en el gen *KRAS* tuvieron igual probabilidad que aquellos sin mutaciones en el gen *KRAS* o en el *EGFR* de recibir quimioterapia basada en platino (70% contra 65%, respectivamente; $p = 0.13$). Los pacientes con mutaciones en el gen *KRAS* y aquellos sin mutaciones en los genes *KRAS* y *EGFR* recibieron bevacizumab con una frecuencia similar (41% contra 37%, respectivamente, $p = 0.26$).

La mediana del seguimiento de los 326 pacientes con adenocarcinoma pulmonar avanzado que permanecieron con vida fue de 29 meses (0.2-108 meses). La mediana de la SG para todos los casos fue de 25 meses (23-27 meses). Para los pacientes con tumores con mutaciones en el gen *KRAS*, la mediana de la SG fue de 16 meses (13-19 meses), en comparación con aquellos con tumores con mutaciones

en el gen *EGFR*, cuya mediana de la SG fue de 34 meses (32-39 meses) y aquellos sin mutaciones en ambos genes, con una mediana de la SG de 23 meses (20-26 meses).

El sexo, el puntaje de Karnofsky y los antecedentes de hábito de fumar se asociaron con la SG en el análisis univariado. Las mujeres, los pacientes con un mejor puntaje de Karnofsky (80% o 90%) y aquellos que nunca fumaron tuvieron una supervivencia más prolongada. Con respecto a las mutaciones, en este análisis univariado, las personas con tumores con mutaciones en el gen *EGFR* tuvieron una mayor SG con respecto a aquellos sin este tipo de mutaciones (*hazard ratio* [HR] 0.6; $p < 0.001$), mientras que en aquellas con mutaciones en el gen *KRAS*, la SG fue significativamente peor (HR, 1.7; $p < 0.001$). Este último grupo también mostró una tendencia hacia una peor supervivencia en comparación con los pacientes con tumores sin mutaciones en los genes *KRAS* y *EGFR* (HR, 1.13; $p = 0.17$).

En el análisis multivariado, las mujeres (HR = 0.8, $p < 0.001$) y el mejor puntaje de Karnofsky (HR, 0.5; $p < 0.001$) mantuvieron la asociación favorable con la supervivencia. De igual modo, la presencia de tumores con mutaciones en el gen *EGFR* mantuvo la asociación significativa con la supervivencia favorable en comparación con los alelos normales para este gen (HR, 0.6; $p < 0.001$). Luego del ajuste por la edad, el sexo, el estado funcional y la presencia de mutaciones en los genes *KRAS* y *EGFR*, la presencia de mutaciones en el gen *KRAS* se asoció más significativamente con una peor supervivencia en comparación con los alelos normales para los genes *KRAS/EGFR* (HR, 1.21; $p = 0.048$).


Discusión y conclusión

Comentan los autores que los resultados de su estudio confirman como factores pronósticos en los adenocarcinomas pulmonares avanzados el sexo, la edad, el estado funcional, el hábito de fumar y las mutaciones en el gen *EGFR*. Además, se demostró que la presencia de mutaciones en el gen *KRAS* es un factor independiente asociado con una peor supervivencia (HR, 1.21; $p = 0.048$). El efecto pronóstico negativo de las mutaciones en el gen *KRAS* persistió, a pesar del hecho de que los pacientes con este tipo de mutaciones tuvieron igual probabilidad que aquellos sin mutaciones para los genes *KRAS* y *EGFR* de haber recibido quimioterapia basada en platino y bevacizumab. Los autores plantean que la supervivencia más corta en los enfermos con mutaciones en el gen *KRAS* se debe a diferencias inherentes a la biología tumoral más que a las diferencias en los tratamientos (quimioterapia basada en platino y bevacizumab).

Actualmente, no se cuenta con tratamientos dirigidos para los pacientes con mutaciones en el gen *KRAS*; por lo cual las conclusiones acerca de su valor predictivo o pronóstico son inciertas.

Los autores concluyen que la presencia de mutaciones en el gen *KRAS* constituye un factor pronóstico desfavorable en los pacientes con adenocarcinoma pulmonar. Dado que estos enfermos presentan un curso clínico distinto asociado con una peor supervivencia, deberían evaluarse separadamente en los estudios clínicos. Las investigaciones clínicas deberían incluir la detección de mutaciones en los genes *EGFR* y *KRAS* junto con otros factores pronósticos.

 Información adicional en www.siicsalud.com/dato/resiic.php/135159

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

6 - Valor Predictivo de la Alfa-Fetoproteína en el Riesgo a Largo Plazo de Evolución al Carcinoma Hepatocelular en Pacientes con Infección por el Virus de la Hepatitis B: Resultados de un Cohorte Longitudinal de Base Clínica

Hann H, Fu X, Yang H y colaboradores

Thomas Jefferson University, Filadelfia, EE.UU.

[Predictive Value of Alpha-Fetoprotein in the Long-Term Risk of Developing Hepatocellular Carcinoma in Patients with Hepatitis B Virus Infection - Results from a Clinic-Based Longitudinal Cohort]

European Journal of Cancer 48(15):2319-2327, Oct 2012

Los niveles elevados iniciales de alfa-fetoproteína se correlacionan en forma significativa con mayor riesgo de progresión a carcinoma hepatocelular en pacientes infectados por el virus de la hepatitis B; por consiguiente, se postula la necesidad de mayor énfasis en la prevención y la detección precoz en estos pacientes.

El carcinoma hepatocelular (CHC) es la tercera causa de mortalidad por cáncer en el mundo. Se calcula que hasta el 80% de los casos se atribuye a infección por el virus de la hepatitis B (VHB); la prevalencia mundial de infección crónica se estima en 400 millones casos, lo que equivale al 5% de la población del planeta. El proceso de carcinogénesis asociado con el VHB es multifactorial, con la participación potencial de variables demográficas, virales, clínicas y genéticas. Sin embargo, el papel de estos parámetros como factores predictivos del riesgo de CHC a largo plazo es motivo de debate.

La alfa-fetoproteína (alfa-FP) es una glucoproteína originada en el saco vitelino y el hígado durante la vida fetal. Este biomarcador ha sido utilizado como variable diagnóstica en los pacientes con CHC, a pesar de distintas discusiones asociadas con la presencia de resultados falsos positivos o falsos negativos. La falta de congruencia en diversos estudios clínicos en relación con su papel como marcador predictivo o de vigilancia en individuos con infección por VHB se atribuye a las diferencias en el diseño de los protocolos, la etiología del CHC, los criterios de inclusión y el período de seguimiento, entre otros.

Con el fin de evaluar la relación entre el nivel inicial de alfa-FP y el riesgo de CHC se llevó a cabo un estudio retrospectivo de una cohorte longitudinal de participantes estadounidenses de origen coreano, seguidos durante 22 años.

Pacientes y métodos

Los sujetos que formaron parte de este análisis integraban una cohorte de pacientes asistidos para el tratamiento de enfermedades hepáticas crónicas, como las hepatitis por VHB o el virus de la hepatitis C, cirrosis, fibrosis o CHC. El comienzo del registro se inició en 1988, sin interrupciones; en 2010 contaba con más de 2 600 pacientes, de los cuales el 90% era de origen coreano.

En este análisis se consideraron los pacientes que en la primera consulta presentaban infección por VHB sin CHC asociado, con una determinación de alfa-FP durante los primeros 12 meses de evolución y sin diagnóstico de CHC en el mismo período. Se limitó el modelo a los individuos de origen coreano, para eliminar el efecto estadístico de

confusión atribuido a la estratificación de la cohorte. Se obtuvieron datos demográficos (edad, sexo, tabaquismo, consumo de alcohol, antecedentes familiares de hepatitis B, cirrosis o cáncer), clínicos y de laboratorio (valor de alfa-FP, determinación de fosfatasa alcalina y transaminasas hepáticas, lípidos, función renal, hemograma). Además, se reunió información sobre el tratamiento con antivirales (análogos de nucleósidos o nucleótidos, interferones) u otras modalidades en los individuos que evolucionaron a CHC (quimioembolización, ablación por radiofrecuencia, crioablación, quimioterapia, cirugía).

Los datos reunidos se procesaron con pruebas estadísticas específicas, con inclusión del valor inicial de alfa-FP como variable predictiva continua y estratificación en función de la media y los terciles para su distribución. Mediante modelos de riesgo proporcionales de Cox se determinó la asociación entre las distintas variables independientes y el riesgo de CHC, con cálculo de los *hazard ratio* (HR) con sus intervalos de confianza del 95% (IC).

Resultados

Se identificaron 617 pacientes de origen coreano con infección por VHB que cumplieron con los criterios de inclusión. La mediana de edad de estos sujetos fue de 42.2 ± 11.1 años, con predominio de varones (67.6%); la mayor parte de los participantes no era fumadora (66.8%) o consumidora de alcohol (60.9%). La prevalencia de cirrosis al momento del inicio de su evaluación fue del 36.8%. La mediana del valor inicial de alfa-FP se estimó en 3.8 ng/ml.

Durante un promedio de seguimiento de 6.2 ± 4.7 años se reconocieron 61 nuevos casos de CHC más allá de los 12 meses del comienzo del control clínico de estos enfermos. En un modelo de riesgo proporcional se comprobó una asociación no significativa entre la probabilidad de evolución al CHC y el sexo masculino (HR: 1.90; IC: 0.84 a 4.30) o la falta de consumo de tabaco (HR: 1.65; IC: 0.81 a 3.34) y alcohol (HR: 1.10; IC: 0.56 a 2.16). En una estratificación en función de la edad, los pacientes de 40 a 49 años (HR: 1.45; IC: 0.71 a 2.96), 50 a 59 años (HR: 6.28; IC: 3.12 a 12.63) o por encima de los 60 años (HR: 2.11; IC: 0.85 a 11.40) presentaron mayor riesgo de CHC en comparación con los individuos menores de 39 años. Se corroboró que la presencia de cirrosis se relacionó con el aumento significativo del riesgo de CHC (HR: 8.02; IC: 3.38 a 19.05). No se verificó una asociación significativa entre el riesgo de CHC y el antecedente familiar de infección por VHB o cáncer.

Por otra parte, en comparación con los sujetos con un nivel de alfa-FP por debajo de la mediana, los individuos con una concentración superior de este biomarcador presentaron incremento del riesgo de CHC (HR: 2.73; IC: 1.25 a 5.99). La incidencia de CHC por cada 100 000 personas/año fue de 801 casos para los pacientes con valores de alfa-FP inferiores a la mediana, pero de 2 405 casos para los individuos con concentraciones superiores. Del mismo modo, se identificó una diferencia significativa en los niveles de alfa-FP entre los pacientes VHB positivos que evolucionaron a CHC durante el seguimiento y aquellos que no lo hicieron ($p = 0.008$).

Asimismo, se advirtió una tendencia creciente en la incidencia acumulada de CHC durante el seguimiento, que resultó estadísticamente mayor entre los individuos con niveles de alfa-FP superiores a la mediana ($p < 0.0001$). Con el fin de evitar sesgos relacionados con pacientes potenciales con una primera determinación elevada de alfa-FP con omisión del diagnóstico de CHC, se calculó el promedio del tiempo transcurrido desde la primera consulta hasta la identificación de la neoplasia. En 419 de los 617 participantes, la determinación inicial de la alfa-FP se realizó en la primera consulta, con una media de tiempo transcurrido entre la



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

primera evaluación y la medición de alfa-FP de 1.3 mes, en comparación con una media de tiempo transcurrido hasta el diagnóstico de HCH de 5.1 años.

En otro orden, se implementaron análisis de Nelson-Aalen para estimar la incidencia acumulada de HCH durante distintos años del período de seguimiento de los niveles de alfa-FP. Se observó que la tasa de incidencia fue significativamente mayor en los sujetos con valores de alfa-FP iniciales más elevados en comparación con aquellos con concentraciones basales más reducidas para cada uno de los períodos evaluados. Se obtuvieron resultados similares cuando el análisis se restringió al subgrupo de 363 pacientes cuya determinación inicial de alfa-FP se efectuó dentro de los 6 primeros meses de control y que fueron seguidos por al menos 36 meses.


Discusión

A pesar de la reconocida utilización de la alfa-FP como parámetro complementario para el diagnóstico de CHC, no se ha establecido si los niveles iniciales de este biomarcador predicen la aparición de esta neoplasia en el seguimiento de los pacientes VHB positivos a largo plazo. En el presente análisis retrospectivo de una cohorte homogénea de pacientes con hepatitis B, que fueron controlados por hasta 22 años, se verificó que el nivel inicial de alfa-FP fue un factor predictivo acentuado de la evolución a CHC, en forma independiente de otras variables (edad, sexo, tabaquismo, consumo de alcohol, cirrosis y antecedentes familiares de hepatitis B, cirrosis o cáncer). Después de una mediana de seguimiento de 6.2 años, los sujetos VHB positivos, con un valor inicial elevado de alfa-FP se caracterizaron por un incremento de 2.73 veces en el riesgo de CHC, en comparación con aquellos individuos con concentraciones iniciales reducidas de alfa-FP. Asimismo, la incidencia acumulada de esta neoplasia hacia los 18 años de seguimiento resultó significativamente superior en los pacientes con valores iniciales elevados de alfa-FP en relación con los enfermos con valores basales reducidos (40.8% contra 17.9%), en ese orden.

Si bien se reconocen las limitaciones inherentes al diseño retrospectivo del estudio con potenciales sesgos de selección, se advierte que el análisis multivariado dio lugar a resultados similares a los de estudios previos efectuados con pacientes asiáticos. Además, se corroboró que los participantes del presente análisis con diagnóstico de cirrosis presentaron aumento elevado del riesgo de CHC, en coincidencia con la mayoría de los protocolos previos en los que se verificó una correlación positiva entre ambas afecciones. Se señala que la fortaleza principal de este análisis fue la participación de una cohorte homogénea de sujetos VHB positivos con riesgo de CHC, con antecedentes de infección en el nacimiento o durante la infancia, lo que permitió un adecuado estudio del pronóstico a largo plazo.

Conclusiones

Los niveles elevados de alfa-FP se correlacionaron en forma significativa con mayor riesgo de progresión a CHC en pacientes infectados por VHB en seguimiento o tratamiento. Por consiguiente, se postula la necesidad de mayor prevención y detección precoz en estos enfermos.

 Información adicional en www.siicsalud.com/dato/resiic.php/133812

7 - Eficacia y Seguridad del Uso Neoadyuvante de Pertuzumab y Trastuzumab en Mujeres con Cáncer de Mama HER2 Positivo Localmente Avanzado, Inflamatorio o Precoz (NeoSphere): un Estudio de Fase 2, Aleatorizado, Abierto y Multicéntrico

Gianni L, Pienkowski T, Valagussa P

San Raffaele Cancer Centre, Milán, Italia

[Efficacy and Safety of Neoadjuvant Pertuzumab and Trastuzumab in Women with Locally Advanced, Inflammatory, or Early HER2-positive Breast Cancer (NeoSphere): A Randomised Multicentre, Open-label, Phase 2 Trial]

Lancet Oncology 13(1):25-32, Dic 2012

La adición de pertuzumab a la terapia neoadyuvante con trastuzumab y docetaxel en pacientes con cáncer de mama HER2 positivo se asoció con índices significativamente superiores de respuesta patológica completa, sin diferencias en el perfil de tolerabilidad.

Entre el 20% y el 25% de los cánceres de mama (CM) expresan en forma excesiva el marcador HER2 y se asocian con mal pronóstico. El trastuzumab es un anticuerpo monoclonal humanizado dirigido contra HER2 que, en combinación con la quimioterapia, mejora la tasa de respuesta y la supervivencia global de las pacientes con CM metastásico HER2 positivo. Asimismo, en pacientes con CM operable, la incorporación de trastuzumab o el uso secuencial de este producto con la quimioterapia optimiza la supervivencia global y libre de enfermedad.

Por otra parte, el pertuzumab es otro anticuerpo monoclonal, dirigido contra el dominio de dimerización de HER2. Dado que presentan distintos sitios de interacción, el trastuzumab y el pertuzumab se asocian con mecanismos complementarios de acción. Mientras que el trastuzumab impide la fragmentación de HER2 y sus procesos de señalización independientes de ligandos, el pertuzumab inhibe las vías dependientes de esos ligandos, con especial énfasis en HER2 y HER3. Ambos anticuerpos se vinculan además con efectos citotóxicos dependientes de anticuerpos y mediados por células. En este contexto, la indicación de terapia neoadyuvante (tratamiento farmacológico previo a la cirugía en mujeres con CM operable o localmente avanzado) se considera como una forma exitosa de abordaje para permitir la resolución quirúrgica en pacientes que no se consideran operables al momento del diagnóstico, o bien para facilitar una técnica de preservación mamaria como alternativa a la mastectomía. En función de la comparación de las tasas de respuesta patológica completa (RPC), los ensayos clínicos de terapia neoadyuvante se proponen adecuados para acelerar la evaluación de nuevos fármacos. Así, la combinación de quimioterapia neoadyuvante con trastuzumab ha mejorado de forma acentuada estos índices de respuesta patológica.

Sobre la base de esta información, se presentan los resultados del estudio NeoSphere, en el cual se analizó la actividad de pertuzumab mediante la comparación del efecto terapéutico de la asociación convencional de trastuzumab y docetaxel con la del uso de pertuzumab con docetaxel, trastuzumab o ambos.

Pacientes y métodos

El estudio NeoSphere consistió en un protocolo de fase II aleatorizado, multicéntrico e internacional. Participaron mujeres de al menos 18 años, sin tratamiento previo, con diagnóstico de CM operable (estadio T_{2-3^*} , N_{0-1^*} , M_0), localmente avanzado (T_{2-3^*} , N_{2-3^*} , M_0 o T_{4a-c^*} , cualquier N , M_0) o inflamatorio (T_{4d^*} , cualquier N , M_0), con un tamaño tumoral mayor de 2 cm.

Se consideraron criterios de inclusión a la presencia de inmunohistoquímica positiva para el marcador HER2, un estado general 0 a 1 para la clasificación del *Eastern Cooperative Oncology Group* (ECOG) y una fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI) $\geq 55\%$. Se excluyeron las pacientes con CM en estadio IV, compromiso bilateral, coexistencia de otras neoplasias, embarazo, hipertensión no controlada o disfunción renal, hepática, cardíaca o de la médula ósea.

Las participantes se dividieron de modo aleatorio para recibir uno de los 4 esquemas de terapia neoadyuvante propuestos: trastuzumab y docetaxel (grupo A); pertuzumab, trastuzumab y docetaxel (grupo B); pertuzumab y trastuzumab sin quimioterapia (grupo C), o bien pertuzumab y docetaxel (grupo D). La asignación se estratificó en función de la condición quirúrgica, la presencia de tumor localmente avanzado o CM inflamatorio y la positividad para receptores de estrógenos y progesterona.

El trastuzumab se indicó cada 3 semanas con una dosis de 8 mg/kg en el primer ciclo con reducción a 6 mg/kg en ciclos posteriores. La dosis de carga de pertuzumab se calculó en 840 mg, con posterior administración de 420 mg cada 3 semanas. El docetaxel se indicó en dosis de 75 mg/m², con titulación a 100 mg/m² cada 3 semanas en caso de adecuada tolerabilidad. Tras la administración de 4 ciclos de terapia neoadyuvante, las pacientes seleccionadas fueron tratadas mediante cirugía y posterior quimioterapia con protocolo FEC (3 ciclos de 600 mg/m² de fluorouracilo, 90 mg/m² de epirubicina y 600 mg/m² de ciclofosfamida cada 3 semanas), con la excepción del grupo C. Todas las participantes recibieron trastuzumab en forma concomitante cada 3 semanas durante 1 año. El uso de radioterapia y tratamiento hormonal se prescribió en función de las normativas vigentes en cada institución.

Se evaluó la respuesta tumoral clínica a la finalización de cada ciclo; asimismo, antes de la cirugía se efectuaron exámenes clínicos y por imágenes (mamografía y ecografía). Se cuantificó además la FEVI y los parámetros de laboratorio. Se definió como criterio principal de valoración a la RPC, considerada como la ausencia de células neoplásicas en la evaluación microscópica de la pieza quirúrgica. Los datos reunidos se procesaron con pruebas estadísticas específicas. Debido a que en este estudio de fase 2 se propuso realizar un enfoque principal en la estimación preliminar del nivel de actividad del tratamiento, se propuso un nivel del estadístico alfa del 20% en lugar del umbral habitual del 5% elegido en los estudios de confirmación.

Resultados

De las 417 pacientes que participaron del estudio, se realizó el procedimiento quirúrgico planificado en 392 casos, en los cuales se dispuso de los resultados necesarios para evaluar la respuesta patológica. Las características iniciales de las participantes de los 4 grupos eran similares, con una mediana de tamaño tumoral no menor de 50 mm. Asimismo, la mediana de la dosis de docetaxel fue muy semejante a la máxima dosis planificada en todos los subgrupos.

De acuerdo con los investigadores, se comprobó RPC en el 29% (intervalo de confianza [IC] del 95%: 20.6% a 38.5%) de las pacientes tratadas con trastuzumab y docetaxel (grupo A), en comparación con el 45% (IC 95%: 36.1% a 55.7%) de las mujeres que recibieron pertuzumab, trastuzumab y docetaxel (grupo B; $p = 0.0141$ para la diferencia). Por otra parte, el 24% (IC 95%: 15.8% a 33.7%) de las participantes tratadas con pertuzumab y docetaxel (grupo D) experimentaron una

RPC, mientras que se observó esta evolución en el 16.8% (IC 95%: 10.35 a 25.3%) de las mujeres que recibieron ambos anticuerpos sin quimioterapia asociada (grupo C).

En coincidencia con modelos previos, se verificaron menores niveles de RPC en las mujeres con CM con receptores hormonales positivos. Por otra parte, la proporción de enfermas con RPC y adenopatías negativas al momento de la cirugía fue superior en el grupo B. Se destaca que la mayoría de las pacientes presentó una respuesta objetiva al tratamiento (completa o parcial) a nivel de la lesión inicial, con mayores índices de respuesta clínica en el grupo B.

Los efectos adversos más frecuentes fueron alopecia, neutropenia, diarrea, náuseas, astenia, eritema y mucositis. La mayor parte de estas reacciones adversas se consideraron de grado 1 o 2. Los efectos adversos de grado 3 o superior asociados con mayores tasas de prevalencia incluyeron neutropenia febril o no febril y leucopenia; la incidencia global de eventos adversos graves fue del 2% en el grupo C (sin quimioterapia) y osciló entre el 12% y el 14% en las restantes cohortes. Dos pacientes fallecieron durante la neoadyuvancia, correspondientes a un caso de hepatitis fulminante probablemente asociada con la terapia (grupo B) y a una enferma con metástasis pulmonares no advertidas al comienzo del protocolo (grupo D).

Se destaca que el máximo descenso de la FEVI fue de 4% a 5% y se consideró similar en todos los grupos. No se registraron cambios significativos de este parámetro cuando se incorporó pertuzumab al tratamiento con trastuzumab. De igual modo, no se identificaron pacientes con una reducción de la FEVI por debajo del 40% en ninguno de los subgrupos. En 5 de las 6 participantes que experimentaron una disminución de la FEVI durante el estudio, se comprobó mejora de la función ventricular hacia el cuarto ciclo de tratamiento; la única excepción correspondía a una enferma con antecedentes cardiovasculares que fue incluida en forma errónea en el protocolo.

Discusión

Se señala que la proporción de mujeres con RPC fue significativamente superior entre aquellas pacientes que recibieron neoadyuvancia con trastuzumab, pertuzumab y docetaxel, en comparación con las enfermas tratadas sólo con trastuzumab y docetaxel. Si bien la administración de pertuzumab y docetaxel resultó una opción eficaz, la combinación de quimioterapia con pertuzumab y trastuzumab se consideró más activa que la utilización de citostáticos con uno de los anticuerpos por separado. Este beneficio de la asociación de fármacos dirigidos contra HER2 había sido verificado con anterioridad en el estudio NeoALTO; en el presente análisis, se comprobó RPC en el 17% de las pacientes que recibieron con trastuzumab y pertuzumab sin quimioterapia, por lo cual se postula que algunas enfermas con CM HER2 positivo podrían tratarse sin necesidad de citotóxicos. No obstante, un tercio de las participantes no respondió ante la terapia con ambos anticuerpos, acaso como consecuencia de la breve duración de la neoadyuvancia. La falta de respuesta al uso de ambos anticuerpos en una proporción considerable de casos se considera un motivo para la pesquisa de eventuales biomarcadores de respuesta para elegir a las potenciales pacientes que podrían optar por esta alternativa de abordaje sin quimioterapia.

Se acota que la tasa de erradicación tumoral fue superior entre las mujeres con CM con receptores hormonales negativos. Si bien en un reciente metanálisis de estudios de tratamiento neoadyuvante se verificó que la RPC se correlaciona en mejor medida con el pronóstico a largo plazo en pacientes con receptores negativos, se admite que la pequeña cantidad de participantes y el diseño de fase II impiden que los resultados del presente análisis contribuyan a definir este debate.



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

Se verificó que la triple combinación de pertuzumab, trastuzumab y docetaxel se asoció con una tolerabilidad similar a la del esquema convencional de trastuzumab y docetaxel. En todos los grupos que recibieron docetaxel, se comprobaron los esperados efectos mielotóxicos. Se observó una adecuada tolerabilidad cardiovascular, aunque se admite la necesidad de un período de observación más prolongado para establecer conclusiones finales. Por otra parte, los efectos adversos del grupo que no recibió quimioterapia fueron similares a los informados en otros modelos con pacientes con CM metastásico; la mayor incidencia descrita en el estudio NeoSphere para diarrea y eritema cutáneo podría atribuirse a la extensión de la terapia previa y a la mayor duración del protocolo.

Conclusiones

Los resultados favorables del uso de trastuzumab han motivado la investigación acerca de nuevas terapias dirigidas contra HER2. La administración de terapia neoadyuvante es un entorno ideal para la rápida evaluación de estos productos, dado que permite obtener datos acerca de la respuesta patológica, la cual constituye un marcador de eficacia a largo plazo. La información reunida en el estudio NeoSphere permitió fundamentar la realización de un ensayo de terapia adyuvante con pertuzumab y demostró el potencial del abordaje neoadyuvante en la elaboración de nuevos tratamientos.

 + Información adicional en www.siicsalud.com/dato/resic.php/132700

8 - La Fibulina 3 como Biomarcador Plasmático y de Derrame Pleural para el Diagnóstico del Mesotelioma Pleural

Pass H, Levin S, Goparaju C y colaboradores

New York University Langone Medical Center, Nueva York, EE.UU.

[Fibulin-3 as a Blood and Effusion Biomarker for Pleural Mesothelioma]

New England Journal of Medicine 367(15):1417-1427, Oct 2012

La fibulina 3 pertenece a una familia de glucoproteínas extracelulares codificadas por el gen EFEMP1. Su concentración, tanto plasmática como en líquido de derrame pleural, se encuentra elevada en pacientes con mesotelioma, por lo que podría ser útil para el diagnóstico precoz de la enfermedad.

A pesar de los avances logrados con la quimioterapia, la radioterapia y el manejo quirúrgico del mesotelioma pleural maligno, la mediana de supervivencia sigue siendo de sólo 12 meses. La detección precoz se ve limitada por el largo período de latencia de la enfermedad, el cual se debe a la incapacidad de los estudios por imágenes de detectarla en un estadio temprano, sumado a la falta de marcadores plasmáticos específicos. La proteína soluble relacionada con la mesotelina es el biomarcador plasmático más estudiado, pero su utilidad es limitada dado que presenta una sensibilidad del 47% y una especificidad del 96%. La osteopontina, otro marcador investigado, tampoco ha demostrado ser eficaz. Por lo tanto, es evidente la necesidad de identificar nuevos biomarcadores para la detección temprana de esta enfermedad.

En el presente estudio, se decidió investigar si los niveles de fibulina 3 en plasma y en líquido pleural pueden reunir la especificidad y sensibilidad necesarias como para constituir un biomarcador para el mesotelioma maligno de pleura.

El objetivo fue poder discriminar entre pacientes con mesotelioma de aquellos que han estado expuestos al asbesto y de los que tienen un derrame pleural maligno o benigno pero no debido a mesotelioma.

Métodos

A los fines del estudio, se evaluaron 4 grupos de pacientes: un grupo compuesto por individuos con mesotelioma pleural, un grupo integrado por personas que habían estado expuestas al asbesto pero que no tenían mesotelioma, un grupo compuesto por pacientes con derrame pleural cuya causa no era un mesotelioma y un grupo control. La información fue obtenida en dos centros, uno de Detroit entre 1998 y 2005 (cohorte de Detroit) y otro de Nueva York entre 2005 y 2011 (cohorte de Nueva York).

En total, se midieron los niveles de fibulina 3 en plasma de 92 pacientes con mesotelioma, 136 personas expuestas al asbesto sin mesotelioma, 93 pacientes con derrame pleural no debido a mesotelioma y 43 controles sanos. Asimismo, se midieron los niveles de fibulina 3 en muestras de derrame pleural de 74 pacientes con mesotelioma, 39 con derrame pleural benigno y 54 con derrame pleural maligno no debido a mesotelioma. La mediana de supervivencia de los pacientes con mesotelioma fue coherente con lo informado en otros estudios: 28 meses para pacientes con enfermedad en estadio I o II y 8 meses para aquellos con enfermedad en estadio III o IV.

Los niveles de fibulina 3 fueron medidos en plasma y en líquido de derrame pleural mediante la técnica de ELISA (ensayo por inmunoabsorción ligado a enzimas), y los resultados fueron cuantificados en nanogramos por mililitro.

Por otra parte, se examinaron muestras de tejido tumoral mediante un análisis inmunohistoquímico para medir la concentración de fibulina 3. Con este objetivo, se seleccionaron aleatoriamente pacientes del grupo con mesotelioma, los cuales tenían disponibles 2 a 4 muestras de tumor, además de 2 muestras de tejido pleural no neoplásico, tejido pulmonar, o ambos.

Resultados

Los niveles plasmáticos promedio de fibulina 3 difirieron significativamente entre las personas expuestas al asbesto, los sujetos libres de cáncer y los pacientes con mesotelioma en ambas cohortes estudiadas; estos niveles resultaron ser similares en los enfermos con mesotelioma de la cohorte de Detroit y en los de la cohorte de Nueva York: 105.0 ± 7.1 ng/ml y 112.9 ± 7.6 ng/ml, respectivamente. Por su parte, los valores hallados en personas expuestas al asbesto pero sin mesotelioma fueron de 14 ± 1 ng/ml y 24 ± 1 ng/ml, respectivamente.

Asimismo, los niveles plasmáticos de fibulina 3 no difirieron significativamente entre los 44 pacientes con mesotelioma que recibieron quimioterapia preoperatoria y los 48 que no la recibieron. No se observó relación alguna entre los niveles plasmáticos de la proteína y la duración de la exposición al asbesto en ninguna de las dos cohortes; la duración promedio de la exposición fue de 34 ± 1 años para la cohorte de Nueva York y de 21 ± 2 años para la cohorte de Detroit. Además, la concentración plasmática de fibulina 3 no se vio influenciada por la edad o el sexo del paciente ni por el subtipo histológico de mesotelioma. Los niveles plasmáticos de la proteína eran similares en pacientes con mesotelioma en estadio I o II y en aquellos con estadio III o IV, y no difirieron significativamente en relación con la supervivencia global.

Según un análisis de curvas ROC, los niveles plasmáticos de fibulina 3 lograron diferenciar a pacientes con mesotelioma de aquellos con derrame pleural benigno o maligno no debido a mesotelioma, así como de aquellos individuos con otros tipos de cáncer sin derrame pleural. Además, hay que destacar que los niveles de fibulina 3 disminuyeron luego de la cirugía de citorreducción en 18 de 18 pacientes con mesotelioma, y

que estos niveles tuvieron una tendencia a incrementarse en los 6 sujetos en los que se confirmó progresión histológica o citológica de la enfermedad.

Asimismo, no se obtuvo correlación entre los valores plasmáticos de fibulina 3 y los valores hallados en líquido de derrame pleural. No obstante, el líquido de derrame pleural de pacientes con mesotelioma tenía niveles significativamente más altos de fibulina 3 (694 ± 37 ng/ml en la cohorte de Detroit y 636 ± 92 ng/ml en la cohorte de Nueva York) en comparación con los niveles hallados en individuos con derrame pleural benigno o maligno no debido a mesotelioma (212 ± 25 ng/ml y 151 ± 23 ng/ml, en el mismo orden). Además, los niveles de fibulina 3 en líquido pleural no difirieron significativamente entre los 22 pacientes que recibieron quimioterapia preoperatoria y los 52 que no la recibieron.

De acuerdo con el análisis de curvas ROC, los niveles de fibulina 3 en líquido de derrame pleural lograron diferenciar a pacientes con mesotelioma de aquellos sin esta enfermedad en ambas cohortes. De los 54 pacientes sometidos a cirugía de citorreducción, los niveles de fibulina 3 en el derrame pleural difirieron significativamente entre los 21 con enfermedad en estadio I o II y los 33 con enfermedad en estadio III o IV. Asimismo, en los 69 individuos con mesotelioma sometidos a cirugía de citorreducción en los que se encontraba disponible la información acerca de la supervivencia, este parámetro difirió significativamente según el nivel de fibulina 3 en líquido pleural al momento de la cirugía.

En una comparación global de pacientes con mesotelioma y sin él, la curva ROC para los niveles de fibulina 3 obtuvo una sensibilidad del 96.7% y una especificidad del 95.5% a un valor de corte de 52.8 ng/ml. En una comparación de pacientes con mesotelioma de estadio temprano y personas expuestas al asbesto, la sensibilidad fue del 100% y la especificidad del 94.1% a un valor de corte de 46.9 ng/ml.

Por último, todas las muestras tumorales investigadas mediante inmunohistoquímica dieron positivo para la expresión de fibulina 3, tanto a nivel nuclear como citoplasmático. En concordancia con este hallazgo, el puntaje de tinción total fue significativamente más alto en los componentes neoplásicos del mesotelioma que en la pleura no neoplásica.

Discusión y conclusión

Los resultados del presente estudio sugieren que los niveles de fibulina 3 en plasma y en líquido de derrame pleural podrían contribuir al diagnóstico y pronóstico del mesotelioma pleural. La especificidad y sensibilidad de la fibulina 3 para discriminar entre personas expuestas al asbesto, pacientes con derrame pleural no debido a mesotelioma y aquellos con mesotelioma fue superior a cualquier otro marcador publicado hasta el momento.

Además, la fibulina 3 no se ve influenciada por la duración de la exposición al asbesto. Asimismo, los altos niveles de esta proteína en líquido de derrame pleural tienen un valor predictivo positivo para la presencia de mesotelioma y parecen reflejar el pronóstico.

La fibulina 3 es miembro de una familia de glucoproteínas extracelulares codificadas por el gen del factor de crecimiento epidérmico que contiene la proteína 1 de la matriz extracelular similar a fibulina (gen conocido como *EFEMP1*) en el cromosoma 2p16. La expresión de este gen es baja en los tejidos normales. La fibulina 3 participa en la comunicación célula a célula y célula a matriz, posee una relación inversa con el crecimiento celular y sus efectos angiogénicos son variables. Una inactivación del *EFEMP1* ha sido hallada en carcinomas de pulmón, próstata, colorrectal, mama, nasofaríngeo y hepatocelular.

En contraste, la expresión de fibulina 3 se encuentra aumentada en las metástasis de adenocarcinoma pancreático, y existen opiniones encontradas acerca de si el incremento

de su expresión aumenta o disminuye la invasión en los glioblastomas. Asimismo, un estudio demostró una sobreexpresión del gen en mesoteliomas.

En el presente trabajo, los niveles plasmáticos de fibulina 3 se encontraban significativamente más elevados en los pacientes con mesotelioma en las dos cohortes estudiadas, y permitieron diferenciar entre mesotelioma en estadio I o II y exposición al asbesto sin mesotelioma, con una especificidad del 94% y una especificidad del 100%. La similitud de los niveles plasmáticos en los estadios temprano y tardío de la enfermedad sugiere que la fibulina 3 podría estar asociada con eventos precoces de la transformación mesotelial.

Sorprende el hecho de que los niveles plasmáticos de fibulina 3 no estuvieran correlacionados con los hallados en líquido pleural. No obstante, estos últimos podrían estar reflejando la biología del mesotelioma con mayor exactitud que los niveles plasmáticos.

Más allá de los resultados obtenidos en el presente trabajo, aún se requieren estudios prospectivos para validar el papel de la fibulina 3 como biomarcador del mesotelioma. La precisión de los valores de corte para obtener la máxima sensibilidad y especificidad en la detección de la enfermedad también debe ser evaluada en futuros estudios. Otras investigaciones también deberían explorar la razón por la cual la fibulina 3 se encuentra selectivamente elevada en el mesotelioma, a diferencia de lo que ocurre en otros tumores malignos. Estos estudios podrían llegar a esclarecer el papel de la fibulina 3 en el crecimiento, la invasión y la formación de metástasis del mesotelioma, lo que ayudaría a determinar si la molécula puede ser blanco para terapias citotóxicas o biológicas específicas.

En conclusión, los niveles plasmáticos de fibulina 3 permitirían diferenciar personas sanas con exposición al asbesto de pacientes con mesotelioma. Además, junto con los niveles de fibulina 3 en líquido pleural, los niveles plasmáticos de la proteína permitirían diferenciar el derrame pleural asociado con mesotelioma de otros derrames pleurales benignos o malignos. De todos modos, estos hallazgos aún deben ser validados por futuros estudios prospectivos.

 Información adicional en www.sicisalud.com/dato/resiic.php/135162

9 - Oxaliplatino como Parte del Tratamiento Adyuvante del Cáncer de Colon: Más Complicado de lo que se Pensaba

Mayer RJ

Dana-Farber Cancer Institute, Harvard Medical School, Boston, Massachusetts, EE.UU.

[Oxaliplatin as Part of Adjuvant Therapy for Colon Cancer: More Complicated than Once Thought]

Journal of Clinical Oncology 30(27):3325-3327, Sep 2012

No habría beneficios adicionales derivados del agregado de oxaliplatino en las quimioterapias adyuvantes en pacientes con cáncer de colon en estadio II, aunque sí en estadio III. Sin embargo, la modesta en la supervivencia global (3% a 5%) debe contraponerse a la toxicidad derivada de un tratamiento crónico asociada con este agente.

La capacidad de la terapia adyuvante basada en fluorouracilo de prolongar significativamente la supervivencia en pacientes con cáncer de colon en estadio III se demostró ya en 1995; sin embargo, este efecto no se observó en los

pacientes en estadio II, incluso si el fluorouracilo se asociaba con leucovorina. El tratamiento de la población en estadio II aún es controvertido, pero un estudio sugirió que la presencia de determinadas características clínicas predictivas de mayor riesgo de recurrencia (por ej.: lesiones T4, obstrucción intestinal, perforación tumoral) se asociaría con la obtención de un mayor beneficio del tratamiento adyuvante. Es así que la definición de alto riesgo se expandió para incluir a aquellos pacientes en los que se analizaron menos de 10 a 12 ganglios linfáticos en las piezas extraídas por una estadificación artificialmente más baja, resultado de una estadificación patológica errada. Si bien los pacientes con cáncer de colon en estadio II de alto riesgo en general reciben tratamiento con quimioterapia adyuvante, la eficacia de esta estrategia nunca fue analizada en un estudio aleatorizado prospectivo. Un análisis reciente que incluyó a 42 032 beneficiarios de Medicare con cáncer de colon en estadio II o III señaló que el tratamiento adyuvante basado en fluorouracilo se asoció con una mejora en la supervivencia de los pacientes en estadio III, pero no en aquellos en estadio I, más allá de haberse registrado un alto riesgo de recurrencia.

En los últimos 15 años, las opciones terapéuticas para el cáncer de colon metastásico incorporaron distintos agentes citotóxicos (irinotecán y oxaliplatino) y terapias dirigidas (bevacizumab, cetuximab, panitumumab). Cada una de ellas, al combinarse con terapias basadas en fluorouracilo, logran mejores resultados que éstas solas. Sobre la base de estos hechos, se propuso que la integración de los nuevos agentes en programas de terapias adyuvantes mejoraría los resultados obtenidos sólo con los tratamientos basados en fluorouracilo. Sin embargo, diversos estudios aleatorizados no pudieron demostrar que el agregado de irinotecán, bevacizumab o cetuximab al tratamiento con fluorouracilo mejorasen los resultados en pacientes con cáncer de colon en estadio III. La única excepción fue el oxaliplatino.

El oxaliplatino es un compuesto de platino de tercera generación que actuaría mediante la desorganización del ADN, de manera similar a otros compuestos de platino; sin embargo, el oxaliplatino sería marginalmente más activo si se usa sólo en el tratamiento del cáncer de colon y ofrecería un beneficio terapéutico sólo si se administra en conjunto con una fluoropirimidina. Un posible segundo mecanismo de acción es la reducción de la expresión de la timidilato sintasa, lo que explicaría la sinergia con el fluorouracilo. El uso de oxaliplatino se asocia con neuropatía sensitiva acumulativa, generalmente reversible. Aparentemente, la administración conjunta de calcio y magnesio intravenosos disminuiría la gravedad de la neurotoxicidad. La combinación de oxaliplatino con fluorouracilo y leucovorina (FOLFOX) resultó más eficaz que el fluorouracilo y la leucovorina solos en pacientes con cáncer de colon metastásico.

El agregado de oxaliplatino a fluorouracilo y leucovorina como terapia adyuvante en pacientes con cáncer de colon en estadios II y III se evaluó en dos estudios amplios y aleatorizados de cuidadoso diseño. El primero, *Multicenter International Study of Oxaliplatin/5-Fluorouracil/Leucovorine in the Adjuvant Treatment of Colon Cancer (MOSAIC)*, 2 246 pacientes en estadio II ($n = 899$) o estadio III ($n = 1 347$) fueron distribuidos aleatoriamente a recibir FOLFOX o infusiones de 48 horas de fluorouracilo y leucovorina durante 6 meses. Los participantes se estratificaron en función de la profundidad del tumor, la cantidad de ganglios linfáticos comprometidos y la presencia o no de obstrucción intestinal o perforación tumoral. Los resultados iniciales publicados en 2004 señalaron, después de una mediana de seguimiento de 37.9 meses, que el 79% de los pacientes tratados con FOLFOX estaban libres de enfermedad frente al 74% de los tratados con fluorouracilo

y leucovorina solos (*hazard ratio* [HR] -0.77; $p = 0.002$). El segundo estudio, C-07, incluyó 2 407 pacientes con cáncer de colon en estadio II ($n = 696$) o estadio III ($n = 1 711$) que fueron distribuidos aleatoriamente a recibir 6 meses de tratamiento con oxaliplatino combinado con bolos semanales de fluorouracilo y leucovorina (FLOX) o bolos semanales de fluorouracilo y leucovorina solos. Los resultados iniciales publicados en 2007 demostraron que, después de una mediana de seguimiento de 42.5 meses, el 74% de los pacientes bajo el primer tratamiento permanecían libres de enfermedad frente al 70% de los que recibieron el segundo (HR -0.80; $p = 0.005$).

Los datos publicados inicialmente tanto del MOSAIC como del C-07 eran demasiado prematuros como para predecir los efectos del agregado de oxaliplatino sobre la supervivencia global (SG) o en subgrupos de pacientes en estadio II y III. Sin embargo, la presentación de estos estudios modificó la práctica clínica, con un aumento, entre 2004 y 2008, de la proporción de pacientes tratados con oxaliplatino y una fluoropirimidina del 38.7% al 90.8% en el estadio III y del 22.9% al 78.8% en el estadio II. Aparentemente, la comunidad oncológica esperaba que los resultados referidos a la supervivencia libre de enfermedad (SLE) se tradujesen en mejoras en la SG. Esta suposición se vio respaldada por un metanálisis y el desarrollo de un modelo estadístico con 20 898 pacientes que participaron en 18 estudios aleatorizados en los que se usó fluorouracilo como terapia adyuvante para el cáncer de colon (datos del *Adjuvant Colon Cancer Endpoints [ACCENT]*), que concluyó que la SLE correlacionaba fuertemente con la SG y las tasas de SLE a los 3 años podrían considerarse un indicador indirecto de la SG a los 5 años.

Los resultados maduros del MOSAIC y el C-07 resultaron mucho menos positivos que lo esperado. En el primero, después de una mediana de seguimiento de 81.9 meses, los pacientes tratados con FOLFOX, a pesar de los buenos resultados iniciales, mostraron una probabilidad de supervivencia después de 6 años del 78.5% frente al 76% de los que recibieron fluorouracilo y leucovorina solos (HR, -0.84; $p = 0.046$). Se observó un beneficio en términos de supervivencia más significativo en los pacientes en estadio III (tasa de supervivencia a los 6 años: 72.9% frente a 68.7%; HR, -0.80; $p = 0.023$), a diferencia de aquellos en estadio II (tasa a los 6 años: 86.9% frente a 86.8%; HR, -1; $p = 0.986$). De manera similar, en el C-07, después de una mediana de seguimiento de 96 meses, la probabilidad de supervivencia a los 5 años fue del 80.2% en los tratados con FLOX frente al 78.4% en los que recibieron fluorouracilo y leucovorina solos (HR, -0.88; $p = 0.08$). Se identificó una tendencia hacia un beneficio en la supervivencia en los pacientes en estadio III (tasa de supervivencia a los 5 años: 76.5% frente a 73.8%; HR, -0.85; $p = 0.052$) pero no en aquellos en estadio II (tasa a los 5 años: 89.7% frente a 89.6%). En resumen, los resultados de MOSAIC y C-07 indican que el agregado de oxaliplatino al tratamiento con fluorouracilo y leucovorina mejora la SG en un 3% a un 5% en casos de cáncer de colon en estadio III, pero no en estadio II.

Otro artículo aportó un análisis más detallado de los 899 pacientes con cáncer de colon en estadio II del estudio MOSAIC, así como del impacto del agregado de oxaliplatino al tratamiento adyuvante en 315 pacientes con edades de entre 70 y 75 años y estadios II y III. Los 899 pacientes con enfermedad en estadio II, en su mayoría ($n = 569$; 63%) se



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

clasificaron como de alto riesgo; 301 de ellos (33% del total en estadio II) fueron así clasificados por presentar menos de 10 ganglios linfáticos examinados en la pieza de resección. La novedad de esta publicación es la falta de ventajas sustanciales asociadas con el FOLFOX frente a las infusiones de fluorouracilo y leucovorina solos, no sólo en los 330 pacientes con enfermedad de riesgo habitual (SLE a los 5 años: HR, 1.36; $p = 0.305$; SG a los 6 años: HR, 1.36; $p = 0.399$), sino también en los 569 con enfermedad de alto riesgo (HR, 0.72; $p = 0.062$; SG a los 6 años: HR, 0.91; $p = 0.648$). En el grupo de alto riesgo, la diferencia absoluta en la SG a 6 años fue de 1.7% (85% y 83.3%). De hecho, el agregado de oxaliplatino no mejoró ni la SLE ni la global en los pacientes de 70 a 75 años ya sea en estadio II o en estadio III; este hallazgo coincide con lo señalado en el C-07. Los autores de ese artículo concluyen que no hay beneficios derivados del agregado de oxaliplatino en las quimioterapias adyuvantes en pacientes con cáncer de colon en estadio II de riesgo habitual o alto. Incluso podría cuestionarse si estos pacientes, con un pronóstico tan favorable, ameritan el uso de alguna terapia adyuvante. El uso de FOLFOX o FLOX mejoró significativamente la SLE y se asoció con una fuerte tendencia a mejorar la SG en pacientes con enfermedad en estadio III. Esto coincide con lo señalado en otros estudios. Si bien los hallazgos respaldan el uso de terapias adyuvantes con oxaliplatino en pacientes con enfermedad en estadio III, la mejora modesta en la SG (3% a 5%) debe contraponerse a la toxicidad derivada de un tratamiento crónico asociada con este agente: 10% al 15% de los pacientes tratados con FOLFOX o FLOX en los estudios MOSAIC y C-07 presentaron síntomas de neurotoxicidad durante más de 2 años después de haber completado el tratamiento.

La interpretación de los hallazgos mencionados suscita diversas dudas, por ejemplo, por qué el oxaliplatino sería más efectivo en el estadio III que en el estadio II; si el estadio II sería un paso intermedio hacia la invasión tumoral de ganglios linfáticos regionales (estadio III) y luego otros órganos (estadio IV) o tendría una biología distinta de la del estadio III. El análisis de ADN tumoral de 1 027 pacientes con cáncer de colon en estadios II o III demostró la presencia de un biomarcador molecular (inestabilidad microsatelital) que se asocia con un pronóstico más favorable pero con menor respuesta a la terapia con fluoropirimidinas con una frecuencia que en el estadio II duplica a la del estadio III. Como la heterogeneidad molecular del cáncer de colon está más definida, cabe preguntarse si la identificación de biomarcadores adicionales respaldaría la posibilidad de que la progresión del estadio II a III no sea necesariamente un proceso continuo.

En cuanto a cuál debiera ser el criterio de valoración primario óptimo para un estudio de adyuvancia, se presupone que el objetivo del tratamiento sistémico posterior a la cirugía es la eliminación de micrometástasis clínicamente indetectables, con lo cual se reducirían las recurrencias (es decir, la SLE) y, más importante aún, las tasas de curación (es decir, la SG). En el caso del cáncer de colon, la mayor disponibilidad de terapias de rescate puede extenderse y así diluir el efecto de la terapia adyuvante inicial sobre la SG. Tal vez debiera adoptarse la SLE como el nuevo criterio de valoración primario en los estudios de adyuvancia. O bien, dado que la recurrencia del cáncer de colon rara vez es curable con los tratamientos actuales, debería mantenerse la SG como el parámetro de referencia, aunque se requieran

más de 6 años para obtener los resultados finales. Según los autores de este artículo, y de acuerdo con lo aprendido en el MOSAIC y el C-07, la última opción parece la más válida.

Por último, cabe preguntarse en qué momento del desarrollo de un estudio deben considerarse los resultados intermedios para determinar el cambio de las prácticas en el ámbito real. Será interesante observar si las prácticas referidas a los pacientes con enfermedad en estadio II de alto riesgo se modifican en el futuro cercano.

Actualmente no hay respuestas definitivas a las preguntas planteadas. Lo que parece claro es que mientras sigue la búsqueda de marcadores indirectos biológicos significativos para aportar respuestas en los estudios clínicos, es que por ahora no hay sustitutos para los resultados maduros acerca de la supervivencia que puedan surgir de estudios clínicos de alta calidad como el MOSAIC y el C-07.

 Información adicional en www.sicisalud.com/dato/resiic.php/133834



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

Novedades seleccionadas

10 - Estudian la Personalización de la Terapia en Pacientes con Cáncer de Pulmón ALK Positivo

Girard N

Lancet Oncology 13(10):962-963, Oct 2012


De acuerdo con un reciente estudio de fase I, el crizotinib parece una alternativa eficaz en los pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas (CPCNP) con fusión a nivel del gen *ALK*. Se verificó que el 60.8% de los sujetos *ALK* positivos presentó una respuesta objetiva, sin diferencias significativas entre los enfermos que recibieron distintas líneas de tratamiento. La mediana de supervivencia en estos sujetos se estimó en 9.7 meses (intervalo de confianza del 95%: 7.7 a 12.8 meses).

Esta evaluación de la administración de crizotinib en individuos *ALK* positivos con CPCNP se enmarca en la personalización del tratamiento, en la cual los resultados obtenidos en determinaciones de laboratorio se aplican en la investigación clínica. La selección de los pacientes en función de parámetros moleculares individuales en las primeras etapas de la investigación farmacológica constituye una circunstancia especial en la práctica de la oncología torácica. Sobre la base de estos resultados, se ha aprobado en forma acelerada la indicación de crizotinib en pacientes con CPCNP y mutaciones del gen *ALK* por parte de las autoridades estadounidenses, europeas y japonesas. En consecuencia, en los algoritmos actuales de tratamiento se recomienda la pesquisa de las translocaciones a nivel de este gen. La aplicación de hibridación *in situ* como técnica de evaluación en el ensayo original ha motivado la sugerencia de su utilización como recurso convencional para la detección de estas alteraciones.

Al igual que en el caso de otros inhibidores de las quinasas, se ha descrito el surgimiento de resistencia al crizotinib. En análisis de los datos combinados de 146 pacientes tratados con este fármaco se ha demostrado progresión tumoral durante la terapia en términos de la aparición de nuevas lesiones tumorales en el 75% de los participantes, con predominio de metástasis cerebrales. Se postula como factor causal, la escasa difusión del crizotinib en el sistema nervioso central. Por otra parte, la investigación acerca de los mecanismos moleculares involucrados en la resistencia adquirida en pacientes con CPCNP asociados con oncogenes constituye uno de los desafíos principales en el análisis de la carcinogénesis pulmonar. En una serie de 11 casos con CPCNP *ALK* positivos se ha postulado que los mecanismos subyacentes son heterogéneos e incluyen la pérdida de la translocación, la amplificación del gen *ALK*, la aparición de mutaciones con menor afinidad por el crizotinib e incluso la modificación de la quinasa desencadenada por mutaciones de otros genes, como *KRAS* o el gen que codifica el receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR [*epidermal growth factor receptor*]). Asimismo, se verifica que estos mecanismos no son mutuamente excluyentes. Incluso se ha informado la transformación histológica de adenocarcinomas pulmonares en tumores de células pequeñas cuando un CPCNP con mutaciones del gen *EGFR* adquiere resistencia a los inhibidores de esta molécula.

Se señala que la aparición de resistencia adquirida al crizotinib puede motivar diversas estrategias terapéuticas, como la interrupción o continuidad de la terapia, la indicación de inhibidores del *ALK* de segunda generación, la indicación secuencial o simultánea de inhibidores del EGFR, la terapia focal de las lesiones en progresión o bien la quimioterapia.

De este modo, los ensayos de investigación en individuos con CPCNP *ALK* positivos podrán considerarse un modelo para el enfoque personalizado de las terapias dirigidas en los pacientes oncológicos.

 Información adicional en www.siicsalud.com/dato/insiic.php/133789

11 - Comparan la Evolución de los Enfermos con Adenocarcinoma Gástrico y con Cáncer Gástrico de Células en Anillo de Sello

Taghavi S, Jayarajan S, Davey A, Willis A

Journal of Clinical Oncology 30(28):3493-3498, Oct 2012

El cáncer gástrico de células en anillo de sello (CGAS) es un subtipo tumoral con hallazgos histológicos característicos. Clásicamente se considera que se asocia con una evolución más desfavorable en comparación con otros subtipos histológicos. Sin embargo, los estudios más recientes realizados en Asia cuestionaron este concepto. Hasta ahora, ningún trabajo realizado en los Estados Unidos comparó las características y la evolución de los enfermos con CGAS respecto de los pacientes con adenocarcinoma gástrico, propósito de la presente investigación.

Se utilizó la información proporcionada por el 17 *Surveillance, Epidemiology and End Results* (SEER) del *National Cancer Institute*, un registro que incluye al 28% de la población de los Estados Unidos. Se tuvieron en cuenta la edad, el sexo, la raza, la localización del tumor primario, el estadio tumoral al momento del diagnóstico, el número de ganglios linfáticos comprometidos, la cirugía, la radioterapia y el estado vital a lo largo del seguimiento.

Se analizaron los registros de 2004 a 2007, los cuales se correlacionaron con el sistema de estadificación del *American Joint Committee on Cancer* (AJCC, sexta edición). Los pacientes con CGAS y adenocarcinoma gástrico se identificaron a partir del código correspondiente del Sistema Internacional de Clasificación de Enfermedades. Los expertos recuerdan que los CGAS se caracterizan histológicamente por la presencia de células con gran cantidad de mucina y núcleo periférico. Para el análisis se incluyeron 10 246 enfermos de quienes se dispuso de toda la información necesaria. Las asociaciones sin ajustar se analizaron con las pruebas de la *t* y de *chi* al cuadrado. La supervivencia se estimó con curvas de Kaplan-Meier y las comparaciones se realizaron con pruebas de orden logarítmico. Para los cálculos de la supervivencia se consideró la mortalidad específica por cáncer. En los modelos de regresión de Cox se incluyeron diversos factores pronósticos, tales como la edad al momento del diagnóstico, el origen étnico, la cirugía, la radioterapia, así como el grado y el estadio tumoral.

El 26% y 74% de los pacientes evaluados tenían CGAS y adenocarcinoma, respectivamente ($n = 2\ 666$ y $7\ 580$, en ese orden). El CGAS se presentó en pacientes más jóvenes (61.9 años en comparación con 68.7 años en los enfermos con adenocarcinoma; $p < 0.001$). Si bien los dos tipos de tumores afectaron fundamentalmente a los hombres, el porcentaje de varones con CGAS fue más bajo en comparación con los pacientes con adenocarcinoma (52.7% en comparación con 68.7%; $p < 0.001$). El porcentaje de enfermos de origen caucásico fue mayor en el grupo de los adenocarcinomas (75.1% en comparación con 71.4% en el grupo de CGAS;

$p < 0.001$); en cambio, el CGAS fue más frecuente en los sujetos de origen afroamericano (11.3% respecto de 10.9%, en los individuos con adenocarcinomas) y de origen asiático o de las islas del Pacífico (16.4% en comparación con 13.2%, en el mismo orden; $p < 0.001$). El origen hispano predominó en los individuos con CGAS (23.2% en comparación con 14% en el grupo de adenocarcinomas; $p < 0.001$).

Los pacientes incluidos en el análisis fueron, en general, representativos de la totalidad de los enfermos con los dos tipos de tumores, identificados en el registro.

El CGAS frecuentemente se diagnosticó en estadio 4 de la clasificación del AJCC (50% en comparación con 42.8% en los enfermos con adenocarcinomas; $p < 0.001$). Asimismo, los porcentajes de enfermos con CGAS con tumores en estadio T3 y T4 fueron más altos (24.4% respecto de 16.7%; $p < 0.001$ y 21.3% en comparación con 16.6%; $p < 0.001$, respectivamente). Un mayor número de enfermos con CGAS presentó enfermedad en estadio N2 (15.2% en comparación con 8.4%; $p < 0.001$) o N3 (8.4% y 2.8%, en el mismo orden; $p < 0.001$) o metástasis a distancia (40.2% versus 37.6%, respectivamente; $p < 0.001$). Igualmente, los pacientes con CGAS tuvieron, con mayor frecuencia, tumores de grado T3 (93.6% respecto de 61.3%; $p < 0.001$) o T4 (3.4% en comparación con 1.8%, respectivamente; $p < 0.001$).

Los CGAS se localizaron fundamentalmente en la región media del estómago definida como el cuerpo y las curvaturas mayor y menor (30.6% y 20.7% en el caso de los adenocarcinomas; $p < 0.001$) y en la parte inferior del píloro y el antro (30.7% en comparación con 24.2%; $p < 0.001$). Por el contrario, los adenocarcinomas fueron más frecuentes en la región gástrica superior, en el cardias o la porción fúndica (48.5% respecto de 24.9%; $p < 0.001$). La superposición anatómica fue un fenómeno más frecuente en los CGAS (13.8% en comparación con 6.6%; $p < 0.001$).

Las curvas de supervivencia específicas para la enfermedad, para todos los estadios del CGAS y de los adenocarcinomas no difirieron significativamente (14 meses en comparación con 13 meses; $p = 0.073$). El 51.7% (3 920 de 7 580) de los enfermos con adenocarcinomas falleció, en tanto que se produjo el deceso en el 53.7% (1 432 de 2 666) de los pacientes con CGAS. Las curvas de supervivencia para el CGAS y los adenocarcinomas en estadio 1 fueron similares ($p = 0.429$). La mediana de la supervivencia de los enfermos con CGAS y con adenocarcinoma en estadio 2 también fue semejante (40 meses y 30 meses, respectivamente; $p = 0.194$); lo mismo ocurrió para los tumores en estadio 3 (20 meses y 19 meses, en el mismo orden; $p = 0.671$). En cambio, los CGAS en estadio 4 se asociaron con una supervivencia más prolongada en comparación con los adenocarcinomas en el mismo estadio (7 meses y 6 meses, respectivamente; $p = 0.010$).

En los modelos de los factores predictivos de la mortalidad, el subtipo histológico CGAS no se asoció con mayor riesgo de mortalidad (HR de 1.06; intervalo de confianza [IC] del 95%: 1.0 a 1.12; $p = 0.070$). La edad al momento del diagnóstico (HR de 1.01; IC 95%: 1.0 a 1.01; $p < 0.001$ por año de aumento), el origen étnico (indígenas americanos o nativos de Alaska, HR de 1.33; IC 95%: 1.02 a 1.72; $p = 0.032$), los de procedencia hispana (HR de 1.09; IC 95%: 1.02 a 1.17; $p = 0.013$), el mayor estadio AJCC, tumoral y ganglionar, así como la presencia de metástasis a distancia y el mayor grado tumoral fueron factores asociados con mayor mortalidad. El origen asiático o de las islas del Pacífico (HR de 0.74; IC 95%: 0.69 a 0.81; $p < 0.001$), la resección quirúrgica (HR de 0.25; IC 95%: 0.24 a 0.26; $p < 0.001$), la radioterapia (HR de 0.43; IC 95%: 0.37 a 0.49; $p < 0.001$), la radioterapia previa a la cirugía (HR de 0.38; IC 95%: 0.35 a 0.41; $p < 0.001$) y la radioterapia posterior a ésta (HR de 0.45; IC 95%: 0.19 a 0.66; $p < 0.001$) fueron factores predictivos de la supervivencia, en los análisis de Cox bivariados.

En los modelos de variables múltiples, el subtipo de CGAS no representó un factor predictivo independiente de mortalidad (HR de 1.05; IC 95%: 0.96 a 1.11; $p = 0.150$). La edad al momento del diagnóstico (HR de 1.01; IC 95%: 1.01 a 1.02; $p < 0.001$), el origen afroamericano (HR de 1.10; IC 95%: 1.01 a 1.2; $p = 0.026$) y el mayor grado tumoral fueron factores predictivos independientes de la mortalidad. Por el contrario, los parámetros que predijeron en forma independiente la supervivencia fueron el ser oriundo de Asia o de las islas del Pacífico (HR de 0.83; IC 95%: 0.77 a 0.91; $p < 0.001$) y la resección quirúrgica (HR de 0.37; IC 95%: 0.34 a 0.39; $p < 0.001$). En los análisis en los cuales se excluyeron los CGAS proximales, los resultados fueron los mismos; además, en los modelos en los cuales se analizaron las interacciones entre la localización del tumor y la evolución no se observó relación significativa alguna. Los resultados en conjunto de los diferentes análisis de sensibilidad indicaron que la asociación entre el CGAS y la supervivencia no depende de la localización anatómica.

En los Estados Unidos, el pronóstico de los enfermos con cáncer gástrico sigue siendo desfavorable; para el CGAS la información es más limitada, aun en comparación con el resto de los subtipos histológicos. Numerosos estudios recientes realizados en Asia demostraron que, después del ajuste según el estadio, los enfermos con CGAS no tienen peor evolución que los pacientes con adenocarcinomas; asimismo, se sabe que el comportamiento biológico de los tumores de estómago, en Asia, no es el mismo que el de los tumores que aparecen en los sujetos de Europa o los Estados Unidos.

En un estudio del *California Cancer Registry* de 1999, el subtipo CGAS no afectó la supervivencia en los pacientes con cáncer gástrico en estadio avanzado. Los hallazgos de la presente investigación confirman que el CGAS tiene una presentación diferente respecto de los adenocarcinomas gástricos. Se lo observó con mayor frecuencia en sujetos de menor edad y por lo general en hombres. Sin embargo, en las mujeres fue más común que los adenocarcinomas, hallazgos similares a los encontrados en el estudio del *California Cancer Registry* y en los trabajos asiáticos. También se comprobaron diferencias étnicas importantes, ya que fue más frecuente en los sujetos de origen afroamericano, en los oriundos de las islas del Pacífico, en los indígenas americanos, en los nativos de Alaska y en los individuos hispanos.

El CGAS por lo general se diagnostica en etapas avanzadas, en estadio AJCC 4, con mayor estadio TNM y con mayor grado tumoral. En los estudios de Asia, sin embargo, no se encontró una mayor frecuencia de metástasis de los ganglios linfáticos en comparación con otros subtipos de cáncer gástrico. Los CGAS fueron más frecuentes en el cuerpo y en la parte inferior del estómago; la superposición de las localizaciones también fue más común en los enfermos con CGAS. Los datos en conjunto parecen sugerir que el CGAS representa una entidad clínica, epidemiológica, histológica y genética distinta. Posiblemente, en el futuro, el estudio de las alteraciones genéticas permita una mejor clasificación de estos tumores, así como identificar los marcadores moleculares únicos para cada subtipo, y predecir la respuesta de los enfermos a la quimioterapia. En el presente estudio, el CGAS no se asoció en forma independiente con la mortalidad, en comparación con el adenocarcinoma, luego de considerar la estratificación y la radioterapia. A diferencia de trabajos anteriores, en esta ocasión no se comprobó peor pronóstico en los enfermos con CGAS; de hecho, la mediana de la supervivencia fue similar en los dos grupos de pacientes. Más aún, los sujetos con CGAS en estadio AJCC 4 tuvieron supervivencia más prolongada respecto de los individuos con adenocarcinoma. La diferencia, sin embargo, si bien fue significativa no sería clínicamente relevante.

Algunas diferencias con los resultados de los trabajos realizados en Asia podrían obedecer a la aplicación de

diferentes sistemas de estratificación, al comportamiento distinto de los tumores según el país o al rastreo agresivo al que son sometidos los habitantes de los países orientales. En el presente estudio, el origen asiático confirió ventajas en términos de la supervivencia tanto en los sujetos con CGAS como en los pacientes con adenocarcinomas gástricos, en comparación con los enfermos de los Estados Unidos. Asimismo, los pacientes estadounidenses de ascendencia asiática presentaron supervivencia más prolongada respecto de los enfermos con otros orígenes étnicos, probablemente como consecuencia de numerosos factores.

En conclusión, los hallazgos del presente estudio indican que el CGAS por lo general se diagnostica en estadios más avanzados, a pesar de lo cual, este subtipo histológico no representa un factor adicional de riesgo de mortalidad. Por lo tanto, concluyen los expertos, cuando se consideran los mismos estadios, el CGAS no parece asociarse con pronóstico más adverso en comparación con los adenocarcinomas gástricos.

 Información adicional en
www.siicsalud.com/dato/resiic.php/133828

12 - Investigan la Seguridad de la Quimioterapia en las Embarazadas con Cáncer de Mama

Mir M, Berveiller P

Lancet Oncology 13(9):852-854, Sep 2012

Debido a la mayor edad de las mujeres al momento de la primera gestación, el cáncer de mama es cada vez más común en las embarazadas. La decisión de indicar quimioterapia, un abordaje terapéutico decisivo en estas enfermas, debe basarse exhaustivamente en los riesgos embrionarios y fetales y en el pronóstico de la madre. Sin embargo, hasta la fecha sólo se publicó un estudio prospectivo en embarazadas con cáncer de mama, tratadas con fluorouracilo, doxorubicina y ciclofosfamida. El trabajo de Loibl y col., publicado en *The Lancet Oncology*, abarcó 197 embarazadas con cáncer de mama temprano que recibieron quimioterapia durante la gestación. La quimioterapia se asoció con menor peso al nacer, con un ligero aumento de la incidencia de parto pretérmino y con efectos adversos obstétricos y neonatales. No obstante, no se comprobó un incremento de la frecuencia de malformaciones congénitas graves, de modo tal que la quimioterapia basada en antraciclinas, administrada en el segundo y el tercer trimestre de la gestación, sería relativamente segura (nivel de evidencia 3a a 2b).

Empero, por el momento no se han definido los esquemas óptimos para los agentes antineoplásicos. Los autores destacan que la eficacia del tratamiento, en las embarazadas, es difícil de valorar. Aun así, los resultados de un trabajo anterior sugirieron que la sensibilidad de los tumores a la quimioterapia sería similar a la de los cánceres que se presentan en enfermas no embarazadas. Por lo tanto, las primeras podrían beneficiarse a partir del uso de taxanos. El estudio de Loibl y col. confirmó el perfil de seguridad de la epirrubicina y la doxorubicina, pero aportó poca información para los taxanos.

La dosis de los agentes antineoplásicos es un aspecto de particular importancia, especialmente porque todavía no se estableció si la dosis debe calcularse en función de la superficie corporal de la paciente antes de quedar embarazada o al momento del tratamiento. Las pautas internacionales recomiendan calcular la dosis sobre la base del peso corporal al momento de la terapia, pero se requieren más estudios para establecer conclusiones firmes en este sentido.

Los cambios fisiológicos importantes que tienen lugar durante la gestación pueden modificar en forma sustancial la

farmacocinética de los agentes citotóxicos. Los cambios en la albuminemia, en los volúmenes de distribución y en los índices de depuración que se producen en los dos últimos trimestres del embarazo son algunos ejemplos. En consecuencia, es de esperar que la exposición a los fármacos sea inferior en las embarazadas en comparación con las no embarazadas. De hecho, los trabajos con antraciclinas, paclitaxel, cisplatino e ifosfamida confirmaron este concepto. Por ende, en las investigaciones futuras no sólo deberá prestarse especial atención a los efectos adversos sino también a los esquemas óptimos de dosificación.

Si bien *a priori* podría considerarse que las enfermas embarazadas deben recibir dosis más altas, los esquemas de este tipo podrían aumentar el riesgo de trombocitopenia, neutropenia e infecciones graves, complicaciones asociadas con consecuencias muy desfavorables para la madre y el feto. Por su parte, la eficacia y seguridad del tratamiento con factor estimulante de colonias de granulocitos todavía no se definieron. Por último, sólo un grupo analizó la evolución a largo plazo de la quimioterapia administrada durante el embarazo.

Los estudios clínicos y farmacológicos futuros ayudarán a precisar los riesgos fetales asociados con la quimioterapia y los esquemas óptimos de terapia. Igualmente, concluyen los autores, la creación de bases de datos, similares a las de la *Cancer Associated with Pregnancy Network* o de la *European Society of Gynecological Oncology*, serían de gran ayuda

 Información adicional en
www.siicsalud.com/dato/resiic.php/133857

13 - Nuevos Esquemas de Quimioterapia para los Glioblastomas

Charest G, Sanche L, Paquette B y colaboradores

International Journal of Radiation Oncology Biology Physics 84(1):244-249, Sep 2012

El glioblastoma multiforme es el tumor primario cerebral con pronóstico más desfavorable; se asocia con fallecimiento entre 12 y 14 meses después del diagnóstico. El tratamiento convencional del GBM incluye la cirugía seguida de radioterapia (Rx) y quimioterapia (Qx). La Rx, sigue siendo la modalidad de terapia aislada más eficaz, ya que se asocia con el control transitorio de la enfermedad en la mayoría de los enfermos. El agregado de Qx se asocia con una leve mejora de la supervivencia. Sin embargo, los GBM se tornan resistentes a la Rx y la Qx, un fenómeno que explica el pronóstico tan adverso de estos enfermos. Los agentes con platino sensibilizan las células tumorales a la radiación; en este contexto, el cisplatino, el oxaliplatino y el carboplatino son utilizados para el tratamiento de los pacientes con GMB.

En un estudio previo, los autores demostraron que el cisplatino se vincula con un aumento significativo de la eficacia de la radiación ionizante, asociada con la ruptura del ADN. No obstante, la toxicidad vinculada con el cisplatino a menudo complica su utilización en dosis altas. La incorporación de los compuestos de platino en liposomas y la utilización concomitante de Rx se asociarían con efectos sinérgicos. Además, los preparados liposomales podrían mejorar la disponibilidad del fármaco y reducir la frecuencia de efectos adversos. La naturaleza lipídica de los preparados liposomales también se acompaña de mejor penetración en el sistema nervioso central (SNC) por el pasaje más selectivo por la barrera hematoencefálica (BHE); por ende, la acumulación del fármaco en las lesiones cerebrales podría ser mayor. La administración por vía intravenosa de los preparados liposomales, no se asocia con buena concentración cerebral, motivo por el cual debe

utilizarse la vía intraarterial. En el presente estudio, se evaluó la eficacia del cisplatino, el oxaliplatino, el lipoplatino (el preparado liposomal del cisplatino), el lipoxal (el preparado liposomal del oxaliplatino) y el carboplatino, en combinación con Rx o en forma aislada, en ratas Fisher con GBM F98.

Para la implantación se utilizaron células de la línea de gliomas F98, en una concentración de 2 000 células/ μ l. Diez días después del implante, los compuestos con platino se infundieron en la arteria carótida interna derecha; la dosis se calculó según la superficie corporal de modo tal de que simulara la dosis que se utiliza en los seres humanos (0.04 m² para las ratas de 250 g). El carboplatino se utilizó en dosis de 5 mg en tanto que el oxaliplatino, el cisplatino, el lipoplatino y el lipoxal se usaron en dosis de 3 mg. La infusión se realizó durante 20 minutos.

Los animales fueron sacrificados a las 24 horas de la administración de los agentes antineoplásicos. Se removieron los cerebros y se prepararon secciones de 3.5 mm de espesor de la región con el tumor, del hemisferio sano del mismo lado y del hemisferio contralateral. La concentración de los fármacos en el tejido cerebral se conoció con espectrometría de masa.

A las 24 horas de la Qx, 8 a 12 animales por grupo (con excepción de las ratas tratadas con platino, en cuyo caso se utilizaron 4 animales) fueron sometidas a Rx estereotáctica con *Gamma Knife 4C*, en dosis de 15 Gy (alrededor de 2.8 Gy/min), en las coordenadas tumorales, establecidas con anterioridad. Debido a que en los animales, para la aplicación de dosis múltiples de radiación es necesario repetir la anestesia, asociada con importante toxicidad, la radiación se administró en una única dosis de 15 Gy, equivalente al protocolo típico de 25 fracciones de 2 Gy. Los animales del grupo control fueron sometidos al mismo procedimiento quirúrgico y a la inyección del vehículo de los preparados con platino.

La supervivencia se valoró sobre la base del letargo y la apatía. En ese momento, los animales fueron anestesiados y se les administró paraformaldehído al 4% por vía intracardiaca para fijar el tejido cerebral. La acumulación cerebral de fármacos se valoró con pruebas de la *t* y con análisis de varianza. La supervivencia se estimó con curvas de Kaplan-Meier.

Todos los compuestos con platino se acumularon preferentemente en el tejido cerebral; la mayor captación se observó para el cisplatino. El preparado liposomal de cisplatino (lipoplatino) se acumuló sustancialmente menos en el tumor cerebral. En cambio, la acumulación del preparado liposomal de oxaliplatino (lipoxal) fue 2.4 veces superior a la que se logró con el oxaliplatino. La distribución cerebral del carboplatino fue semejante a la que se observó con los preparados liposomales. El mayor cociente de captación entre el tumor y el hemisferio derecho se produjo con el lipoxal (4.64), un valor muy superior al que se logró con los restantes preparados de platino (2.5 a 2.9). En los análisis en los cuales se excluyeron las secciones tumorales, la infusión intraarterial se asoció con acumulación de los fármacos 2.3 a 3.2 veces más alta en el hemisferio derecho en comparación con el hemisferio izquierdo. Estos hallazgos, confirman que la infusión intraarterial es una estrategia apropiada para mejorar la liberación de los fármacos con platino.

En los animales del grupo control, la supervivencia promedio luego de la implantación de las células tumorales fue de 21 días. El cisplatino se asoció con toxicidad importante en todos los animales, con una supervivencia global de 13.3 días. En cambio, el tratamiento con el preparado liposomal de cisplatino mejoró considerablemente la supervivencia global, a 30.2 días. Los hallazgos confirman que el cisplatino liposomal ejerce efectos antineoplásicos contra las células tumorales F98, con menor toxicidad. El efecto antitumoral del carboplatino fue similar al que se observó con el cisplatino liposomal (supervivencia de 31 días en promedio).

La administración de oxaliplatino no afectó en forma significativa la supervivencia, en comparación con el grupo control (supervivencia de 21 días); el tratamiento se asoció con

reducción de la microvasculatura periférica en orejas, dedos y ojos. El preparado liposomal de oxaliplatino evitó la toxicidad periférica y se acompañó de mejor actividad antitumoral (supervivencia de 29.6 días, equivalente a la que se observó con el carboplatino y el lipoplatino). La Rx aislada (sin Qx) mejoró la supervivencia promedio de los animales, de 22 a 34 días; de esta forma se confirmó que la aplicación de 15 Gy induce una respuesta antitumoral transitoria y parcial. La infusión de carboplatino, seguida de Rx, se asoció con la supervivencia más prolongada (46.8 días en promedio). El lipoxal fue el preparado liposomal asociado con la mayor respuesta (supervivencia de 37.9 días), en comparación con 31.2 días en los animales tratados con Rx y lipoplatino. Cabe destacar, sin embargo, que el tratamiento combinado con lipoplatino se vinculó con menor supervivencia, en comparación con la que se logró con la Rx (34 días).

Los hallazgos del presente estudio preclínico en ratas Fisher avalan la falta de eficacia del cisplatino en el tratamiento de los GBM; los animales tratados con este fármaco presentaron menor supervivencia respecto de los del grupo control. La toxicidad no obedeció a la administración intracarotídea del antineoplásico ya que los animales que sólo recibieron vehículo por la misma vía tuvieron una supervivencia similar a la de los no tratados. La utilización del preparado liposomal de cisplatino prolongó la supervivencia sin indicios de toxicidad importante. Cabe destacar, sin embargo, que el lipoplatino no se asoció con mayor acumulación cerebral del cisplatino; el efecto favorable, por lo tanto, podría obedecer a una mejor distribución del agente en el tejido tumoral.

La captación de lipoplatino y lipoxal en el glioma fue 2.3 y 4.6 veces mayor, respectivamente, en comparación con el tejido adyacente normal, aunque inferior a la referida con anterioridad en otros tumores sólidos, tal vez como consecuencia del efecto de la BHE.

En un estudio previo se demostró la actividad antitumoral del oxaliplatino en enfermos con ciertos cánceres, por ejemplo en los gliomas. No obstante, la toxicidad neurológica del fármaco limita su utilización. En esta ocasión, el tratamiento con lipoxal no se asoció con toxicidad grave ni con mortalidad prematura, respecto de la administración de oxaliplatino. Además, la eficacia antitumoral fue mayor, con una supervivencia de 29.6 días, en comparación con 22 días en los animales no tratados.

La utilización de lipoplatino más Rx se asoció con la misma supervivencia que la que se logró con el lipoplatino o la Rx, en forma aislada; por ahora los mecanismos que participan en la falta de efectos aditivos no se conocen. La combinación de Rx más lipoxal tendió ser más favorable pero las diferencias con la Rx aislada no fueron significativas. Por el contrario, el tratamiento con carboplatino en combinación con la Rx indujo efectos aditivos. De hecho, este esquema fue el más eficaz. El uso exclusivo de carboplatino se vinculó con una eficacia similar a la que se observó con los dos preparados liposomales.

Los preparados liposomales de los compuestos con platino tienen la ventaja de reducir la toxicidad local y sistémica, un aspecto de importancia esencial en el contexto del tratamiento de los tumores del cerebro. En el presente estudio, la infusión de los preparados liposomales de cisplatino y oxaliplatino se asoció con menor toxicidad en comparación con la relacionada con la Qx con cisplatino y oxaliplatino, respectivamente, cuando se la utilizó en combinación con Rx. Sin embargo, sólo se observó un efecto aditivo entre la Rx y el carboplatino, el esquema que se asoció con la supervivencia más prolongada. La abertura transitoria de la BHE, antes de la administración de la Qx, podría mejorar aún más la disponibilidad del lipoxal, el lipoplatino y el carboplatino y la captación tumoral sin incrementar la toxicidad sistémica, concluyen los expertos.



Autoevaluaciones de lectura

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

TD N°	Enunciado	Seleccione sus opciones
1	¿Cuál de los siguientes fármacos reduce más la toxicidad gastrointestinal, en los pacientes sometidos a radioterapia por tumores pelvianos?	A) Las estatinas, aisladamente o en combinación con los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA). B) Los IECA. C) Ambos fármacos se asocian con el mismo efecto protector. D) El efecto de los fármacos depende de los tumores.
2	¿Cuántos pacientes con cáncer avanzado de pulmón de células no pequeñas con respuesta objetiva reciben terapia de segunda línea?	A) Un tercio. B) Dos tercios. C) 50%. D) 90%.
3	¿Cuáles son los tipos de papilomavirus humano (HPV) oncogénicos más prevalentes?	A) HPV-16 y HPV-45. B) HPV-31 y HPV-33. C) HPV-16 y HPV-18. D) HPV-18 y HPV-31.
4	¿Cuál de estos recursos terapéuticos podría ser apropiado para el enfoque de los pacientes con carcinoma renal de células no claras?	A) El interferón beta-2. B) La doxorubicina en dosis elevadas. C) Los agonistas del factor de necrosis tumoral alfa. D) Los antagonistas del receptor de rapamicina (mTOR).
5	En los adenocarcinomas pulmonares ¿qué características tienen los tumores con mutaciones en el gen del receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR)?	A) Altas tasas de respuesta al tratamiento con erlotinib o gefitinib. B) Mayor supervivencia. C) Menor supervivencia. D) 1 y 2 son correctas.
6	¿Cuál de estos biomarcadores parece un factor predictivo significativo de la progresión al carcinoma hepatocelular en pacientes con hepatitis B?	A) El antígeno carcinoembrionario. B) La alfa-fetoproteína. C) La gonadotropina coriónica humana. D) La subunidad alfa de los péptidos hipofisarios.
7	¿Cuál es el fundamento del uso combinado de pertuzumab y trastuzumab, a pesar de involucrar mecanismos de acción similares?	A) Actúan de manera diferente sobre el marcador HER2. B) Son sinérgicos desde el punto de vista farmacocinético. C) Conforman complejos moleculares de potenciación <i>in vitro</i> . D) Todos los mecanismos citados participan en el uso combinado.
8	¿Cuál es la mediana de supervivencia del mesotelioma pleural maligno?	A) 4 meses. B) 12 meses. C) 24 meses. D) 36 meses.
9	¿Qué variable se modifica favorablemente con el agregado de oxaliplatino a terapias con fluorouracilo en pacientes con cáncer de colon?	A) La supervivencia global. B) La supervivencia libre de enfermedad. C) Ambas son correctas. D) Ninguna es correcta.

Respuestas correctas

TD N°	Respuesta	Fundamento	Opción
1	Las estatinas, aisladamente o en combinación con los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA).	El tratamiento con estatinas, en forma aislada o en combinación con IECA, disminuye considerablemente la toxicidad aguda gastrointestinal durante la radioterapia pelviana; la protección parece mantenerse a largo plazo.	A
2	Dos tercios.	En la práctica clínica, sólo dos tercios de los pacientes que experimentan una respuesta objetiva o una estabilización de la enfermedad luego de la terapia doble basada en platino reciben luego la terapia de segunda línea.	B
3	HPV-16 y HPV-18.	Entre los tipos de HPV oncogénicos, HPV-16 y HPV-18 son los más prevalentes, ya que provocan aproximadamente el 70% de los cánceres cervicales invasivos (CCI) en todo el mundo, seguidos por HPV-45. Los otros 5 tipos oncogénicos más comunes son las especies A9 (HPV-31, HPV-33, HPV-35, HPV-52 y HPV-58) que causan otro 15% de los CCI.	C
4	Los antagonistas del receptor de rapamicina (mTOR).	Si bien se dispone de escasa información científica, los inhibidores del receptor del factor de crecimiento vascular endotelial y, especialmente, los antagonistas del mTOR parecen constituir estrategias terapéuticas eficaces y seguras para los pacientes con carcinoma renal de células no claras.	D
5	1 y 2 son correctas.	Sus características son altas tasas de respuesta con el tratamiento con erlotinib o gefitinib, inhibidores de la tirosina quinasa cuyo blanco es el EGFR, así como una supervivencia libre de progresión más prolongada en comparación con los pacientes con tumores sin mutaciones en el EGFR.	D
6	La alfa-fetoproteína.	Los niveles elevados de alfa-fetoproteína parecen correlacionarse en forma significativa con mayor riesgo de progresión a carcinoma hepatocelular en pacientes infectados por el virus de la hepatitis B.	B
7	Actúan de manera diferente sobre el marcador HER2	Mientras que el trastuzumab impide la fragmentación de HER2 y sus procesos de señalización independientes de ligandos, el pertuzumab inhibe las vías dependientes de esos ligandos, con especial énfasis en HER2 y HER3.	A
8	12 meses.	A pesar de los avances logrados con la quimioterapia, la radioterapia y el manejo quirúrgico del mesotelioma pleural maligno, la mediana de supervivencia sigue siendo de sólo 12 meses.	B
9	La supervivencia libre de enfermedad.	El uso de oxaliplatino en las circunstancias mencionadas mejora la supervivencia libre de enfermedad, pero no la supervivencia global, salvo en el estadio III (mejora en un 3% a un 5%).	B