

Colección

Trabajos Distinguidos

Serie

Oncología

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

Volumen 22, Número 4, Junio 2013

Dirección, Comité de expertos, Fuentes científicas 3

Artículos distinguidos

- A - La evaluación de la metastasectomía pulmonar para el tratamiento de los sarcomas ginecológicos**
Matthew Anderson, SIIC..... 4

Informes seleccionados

Reseñas seleccionadas

- 1 - Exceso de Peso Corporal y Riesgo de Cáncer Primario de Hígado: Metanálisis Actualizado de Estudios Prospectivos**
Chen Y, Wang X, Luo J y col.
European Journal of Cancer
48(14):2137-2145, Sep 2012..... 8
- 2 - Un Análisis Prospectivo de la Influencia de la Edad Avanzada en la Toma de Decisiones del Médico y la Paciente al Considerar la Participación en los Ensayos Clínicos de Cáncer de Mama (SWOG S0316)**
Javid S, Unger J, Albain K y col.
Oncologist 17(9):1180-1190, 2012..... 10
- 3 - ¿Quimioterapia Neoadyuvante, Cirugía Citorreductora de Intervalo o Cirugía Primaria en el Carcinoma Ovárico en Estadio FIGO IV?**
Trope C, Elstrand M, Oksefjell H y col.
European Journal of Cancer
48(14):2146-2154, Sep 2012..... 11
- 4 - Ipilimumab y Fotemustina en Pacientes con Melanoma Avanzado (NIBIT-M1): Estudio Abierto, de Fase II, de una Única Rama**
Di Giacomo A, Ascierto P, Maio M y col.
Lancet Oncology 13:879-886, Sep 2012..... 13
- 5 - Profilaxis con Calcio y Magnesio para la Neurotoxicidad Asociada con el Oxaliplatino: ¿Reduce la Toxicidad sin Comprometer la Eficacia Farmacológica?**
Khattak M
Oncologist 16(12):1780-1783, Nov 2011..... 15
- 6 - Comparación Prospectiva de Tomografía Computarizada y Tomografía por Emisión de Positrones con ¹⁸F-FDG contra Tomografía Computarizada como Métodos Diagnósticos para Identificar el Tumor Primitivo en Pacientes con Carcinoma Extracervical con Primario Desconocido**
Møller A, Loft A, Daugaard G y col.
Oncologist 17(9):1146-1154, 2012..... 17

Novedades seleccionadas

- 7 - Reconocen las Dificultades del Tratamiento de los Pacientes con Cáncer de Pulmón sin Mutaciones del Gen KRAS**
Oxnard G, Jänne P
Journal of Clinical Oncology
30(27):3322-3324, Sep 2012..... 19
- 8 - Debaten la Incorporación del Análisis Genómico a la Categorización del Cáncer de Mama**
Narod S
Lancet 380(9849):1212-1213, Oct 2012..... 19
- 9 - Comparan la Evolución de Pacientes con Cáncer de Cuello Uterino en Estadio FIGO IB1-IIB Tratadas con Cirugía o Quimioterapia Neoadyuvante**
Hu T, Li S, Ma D y col.
European Journal of Cancer
48(15):2353-2360, Oct 2012..... 20

Más novedades seleccionadas 21-22

Contacto directo 24

Autoevaluaciones de lectura, Respuestas correctas..... 25-26

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
Administración Hospitalaria 5
Anatomía Patológica A, 1, 3, 4, 7-11
Atención Primaria 1
Bioética 2
Bioquímica 4, 8, 10, 11
Cirugía A, 3, 9
Dermatología 4
Diabetología 1, 5
Diagnóstico por Imágenes 3, 4, 6, 10
Diagnóstico por Laboratorio 4, 7, 8, 10, 11
Endocrinología y Metabolismo 1, 5
Epidemiología 1, 3-5, 9
Farmacología 3-5, 9-11
Gastroenterología 1, 3-5, 10
Genética Humana 7, 8, 10, 11
Geriatría 1-3
Hematología 4, 10
Infectología 1
Inmunología 4
Medicina Familiar 1
Medicina Farmacéutica 3-5
Medicina Interna 1, 3-5, 10
Medicina Nuclear 6
Medicina Reproductiva 9
Neumonología A, 3, 7
Neurocirugía 4
Neurología 4, 5, 10
Nutrición 1
Obstetricia y Ginecología A, 2, 3, 8, 9
Ortopedia y Traumatología 10
Reumatología 10
Salud Pública 1
Toxicología 1



Sociedad Iberoamericana
de Información Científica

Rafael Bernal Castro
Presidente

Rosa María Hermitte
Directora

Programa SIIC de Educación
Médica Continuada (PEMC-SIIC)

Colección

Trabajos Distinguidos

Serie

Oncología

Código Respuesta Rápida
(Quick Response Code, QR)



www.trabajosdistinguidos.com/trabdis.php

Director Científico

Daniel Lewi

Comité de expertos

(en actualización)

Ana María Alvarez, Francisco Arcia Romero, Arturo Arrighi, Arturo Beltrán Ortega, Edgardo Bernardello, Dante Calandra, Jesús Cárdenas Sánchez, Federico S. Coppola, Hernán Cortés Funes, H. Pablo Curutchet, Gustavo de Simone, René Del Castillo, Jaime de la Garza, Alba de la Torre, Carlos Garbino, Javier García Conde, Jorge 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 Batouni, Pablo Bazerque, Alfredo Buzzi, Rafael Castro del Olmo, Marcelo Corti, Carlos Crespo, Reinaldo Chacón, Juan C. Chachques, Blanca Diez, Bernardo Dosoretz, Ricardo Drut, Juan Enrique Duhart, Miguel Falasco, Germán Falke, Juan Gagliardi, J.G. de la Garza, Estela Giménez, Vicente Gutiérrez Maxwell, Alfredo Hirschon Prado, Rafael Hurtado, León Jaimovich, Miguel A. Largaia, Antonio Lorusso, Néstor P. Marchant, Olindo Martino, Carlos Mautalén, Pablo Mazure[†], José María Méndez Ribas, Alberto Monchablón Espinoza, Oscar Morelli, Amelia Musacchio de Zan, Roberto Nicholson, Domingo Palmero, Omar J. Palmieri, Rodolfo Sergio Pasqualini, Eduardo Pro, María Esther Río de Gómez del Río, Guillermo Roccatagliata, Gonzalo Rubio, Ariel Sánchez, Amado Saúl, Elsa Segura, Fernando Silberman, Artun Tchoulajman, Norberto Terragno, Roberto Tozzini, Marcelo Trivi, Máximo Valentiniuzzi, Eduardo Vega, Alberto M. Woscoff, Roberto Yunes, Ezio Zuffardi.

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

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

SIIC Chile: Oficinas Científicas Santiago,
Directora: Dra. Perla David Galvéz
Facultad de Medicina, Universidad de Chile, Padre
Mariano N° 10 Dpto. 204, Providencia (750-0026)
Director: Marcos Gastón Duffau Toro
Facultad de Medicina, Universidad de Chile.
Simón Bolívar 3127 Depto. 501, Nuñoa (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 internacionales registrados por la
Sociedad Iberoamericana de Información Científica (SIIC).
Prohibida la reproducción total o parcial por cualquier
medio sin previa autorización por escrito de SIIC.

Información adicional en
www.siicsalud.com

Artículo completo en
www.siic.info

Fuentes científicas

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

Las normas de divulgación biomédica acotan las posibilidades de comunicación de los investigadores o los someten a rígidos esquemas editoriales que, en oportunidades, limitan la redacción y, en consecuencia, la posterior comprensión de los lectores. SIIC invita a renombrados médicos del mundo para que relaten sus investigaciones de manera didáctica y amena. Las estrictas supervisiones científicas y literarias a que son sometidos los Artículos distinguidos aseguran documentos de calidad, en temas de importancia estratégica.

A - La evaluación de la metastasectomía pulmonar para el tratamiento de los sarcomas ginecológicos

Evaluating the role of pulmonary metastasectomy from gynecologic sarcomas



Matthew Anderson
MD, PhD, Assistant Professor and Director, Clinical and Translational Research, Department of Obstetrics and Gynecology Division of Gynecologic Oncology, Dan L. Duncan Cancer Center, Baylor College of Medicine, Houston, EE.UU.

Nonna V. Kolomeyevskaya
MD, Department of Gynecologic Oncology, Roswell Park Cancer Center, Buffalo, Nueva York, EE.UU.

Acceda a este artículo en
siicsalud

Código Respuesta Rápida
(Quick Response Code, QR)



Recepción: 6/12/2012 - Aprobación: 16/5/2013
Primera edición, www.siicsalud.com: 28/6/2013
Enviar correspondencia a: Matthew Anderson,
Division of Gynecologic Oncology, Dan L.
Duncan Cancer Center, Baylor College of
Medicine, One Baylor Plaza, BCM 610, Houston,
Texas 77030, EE.UU.
matthew@bcm.edu

Especialidades médicas relacionadas,
producción bibliográfica y referencias
profesionales de los autores.

Abstract

Gynecologic sarcomas frequently portend poor prognosis due to hematogenous dissemination and distant spread. Treatment options are limited and existing chemotherapy regimens typically do not result in prolonged survival. Surgical resection of pulmonary metastases appears to be a feasible therapeutic approach for patients with isolated recurrences offering prolonged remission with acceptable quality of life. In this paper, we review current literature and survival outcomes in patients with uterine sarcomas and discuss the importance of the clinicopathologic criteria that should guide selection of optimal candidates for this intervention.

Key words: uterine leiomyosarcoma, pulmonary resection, metastasectomy

Resumen

Los sarcomas ginecológicos con frecuencia auguran un mal pronóstico debido a la diseminación hematógena y por sus metástasis a distancia. Las opciones de tratamiento son limitadas y existen regímenes de quimioterapia que no resultan en una supervivencia prolongada. La resección quirúrgica de las metástasis pulmonares parece ser una medida terapéutica factible en pacientes con recurrencias aisladas, ya que ofrece remisiones prolongadas con una aceptable calidad de vida. En este trabajo se efectuó una revisión de la literatura sobre la supervivencia de las pacientes con sarcomas uterinos y se comenta la importancia de los criterios clinicopatológicos que deberían guiar la selección de candidatas óptimas para esta intervención.

Palabras clave: leiomiomasarcoma uterino, resección pulmonar, metastasectomía

Introducción

Los sarcomas uterinos son neoplasias malignas raras pero agresivas que pueden surgir a partir del tejido endometrial del miometrio.¹ De estos, el leiomiomasarcoma de útero es el más común y representa casi el 36% de los casos.¹ Hasta el 70% de las mujeres con diagnóstico de leiomiomasarcoma de útero inicialmente presentan la enfermedad confinada al útero. Sin embargo, la mayoría de las mujeres tendrán una recaída, con el resultados de una supervivencia a cinco años que varía entre el 37.9% y el 52%.²⁻⁴ La supervivencia de las mujeres con diagnóstico de sarcoma de endometrio de alto grado y de carcinomas uterinos es similar, y varía entre el 47% y el 65%.⁵ Debido a la tendencia de estos tumores a la diseminación hematógena, las metástasis pulmonares son de presentación frecuente. Paradójicamente, al momento de la estadificación mediante linfadenectomía u ooforectomía, la incidencia de metástasis ocultas en ausencia de enfermedad extraterina manifiesta para los leiomiomasarcoma de útero

no excede el 6.6%.⁶ Lamentablemente, las opciones quimioterapéuticas existentes ofrecen poca oportunidad para la supervivencia a largo plazo; la expectativa de vida para las mujeres con metástasis pulmonares es escasa, y normalmente el promedio es menor de 12 meses.⁷

Papel de la cirugía

Teniendo en cuenta que casi el 28% de las pacientes con tumores ginecológicos se enfrentan, en última instancia, a metástasis pulmonares, vale la pena considerar la resección quirúrgica como parte del tratamiento.⁵

El concepto de metastasectomía pulmonar data desde 1882.^{5,8} A través de los años, la resección quirúrgica de metástasis pulmonares aisladas ha sido efectuada en pacientes con una variedad de tumores sólidos que incluyen los sarcomas de útero.² Creemos que la literatura actual y la experiencia clínica respaldan el papel de la metastasectomía pulmonar, en especial para las pacientes que no presentan evidencia de enfermedad extrapulmonar.

En función del tamaño y la localización de la lesión, la extensión de la cirugía necesaria para lograr la resección óptima puede variar desde la exéresis en cuña, la segmentectomía o lobulectomía hasta la neumonectomía unilateral total. Recientemente, los abordajes quirúrgicos han evolucionado y han incorporado la toracoscopia videoasistida.^{3,5} En forma tradicional, la metastasectomía pulmonar se consideró para mujeres con diagnóstico de leiomiocarcinoma de útero en el contexto de una recurrencia pulmonar aislada con buen control del sitio del tumor primario.² Bajo estas circunstancias, la literatura actual sugiere que la resección completa de una única metástasis se asocia con una supervivencia del 48.6% a los cinco años, hasta para mujeres con un intervalo libre de enfermedad menor de 12 meses.² Si se tiene en cuenta que las metástasis solitarias se desarrollan en aproximadamente un 25% de las mujeres con leiomiocarcinoma de útero en estadio I, creemos que la supervivencia prolongada y una calidad de vida aceptable son suficientes para justificar esta intervención.² Las complicaciones potenciales de estos procedimientos pueden ser serias e incluyen neumonía, pérdida de aire prolongada, hemotórax, infecciones, derrame pleural, edema pulmonar, fístulas broncopulmonares e insuficiencia respiratoria.^{7,9} Los informes indican que la morbilidad asociada con la resección de las metástasis pulmonares de varios cánceres varía de un 10% a un 18%. Sin embargo, la tasa de mortalidad es realmente modesta y es casi siempre menor del 5%.⁹

Recientemente, hemos descrito un caso de leiomiocarcinoma vaginal con dos recurrencias pulmonares.¹⁰ La primera recaída fue diagnosticada tres meses luego de la terapia y fue tratada con un curso prolongado de quimioterapia; fue seguida por otra recurrencia de localización similar 19 meses después. Con posterioridad, se realizó una toracotomía que resultó en la remisión completa y en un intervalo libre de enfermedad de más de 24 meses sin ningún tratamiento posterior.¹⁰ En el seguimiento clínico se demostró que esta paciente permanece libre de enfermedad por más de 50 meses.

Otros informes de casos y de análisis retrospectivos publicados describen escenarios clínicos similares. En la actualidad, los estudios grandes son escasos y se necesitan análisis de las variables clinicopatológicas para la selección de candidatos óptimos para la cirugía. Además, para elegir un paciente con una adecuada reserva pulmonar que sea apto para ser sometido a una cirugía de este tipo, se debería considerar la resecabilidad de las metástasis sobre la base del tamaño y la localización.^{1,5} Los exámenes preoperatorios deberían incluir una tomografía computarizada de tórax, abdomen y pelvis. En algunos casos seleccionados debería realizarse una tomografía por emisión de positrones. Las linfadenopatías mediastínicas detectadas con cualquiera de estas técnicas necesitan confirmación histológica y el diagnóstico de cáncer pulmonar debe ser excluido.⁵

El crecimiento del número y del tamaño de las metástasis, el sitio del tumor primario, el grado histológico, la presencia de lesiones bilaterales, el tiempo de duplicación del tumor y el intervalo libre de enfermedad menor de 12 a 24 meses están asociados con los resultados clínicos luego de la cirugía.²⁻⁴ Para ilustrar con mayor detalle este punto se realizó un estudio comparativo de los resultados de supervivencia de pacientes con sarcoma uterino que fueron sometidas a resecciones por metástasis unilaterales o bilaterales, y se encontró una diferencia en la mediana de la supervivencia de 39 meses *versus* 27 me-

ses, respectivamente.⁴ El mismo grupo de investigadores comunicó una disminución progresiva de la supervivencia sobre la base del aumento del número de lesiones pulmonares: la mediana de supervivencia luego de la resección de dos a tres lesiones fue de 35 meses, a diferencia de 16 meses en pacientes con más de cuatro tumores.⁷ Yoshinaga y colaboradores¹ estudiaron una serie de casos en los que observaron la evolución de las pacientes con sarcoma uterino; describieron dos casos de leiomiocarcinoma de útero de grado IC y un caso de sarcoma del estroma de endometrio que fueron sometidos a metastasectomía pulmonar. El intervalo libre de enfermedad fue de 11-12 meses y cada metástasis del tumor medía 2 cm de diámetro. Las dos pacientes permanecen con vida al momento de completar el estudio; la paciente con el leiomiocarcinoma de útero presentó una supervivencia de 4.6 años y la enferma con el sarcoma del estroma de endometrio sobrevivió 2.4 años.

Es difícil de estimar si el tamaño del tumor puede servir como límite para la resección quirúrgica. Levenback y colaboradores⁴ demostraron que algunos tumores de hasta 2 cm presentan una mediana de supervivencia de 70 meses. Por lo contrario, aquellos tumores mayores de 2 cm tienen una mediana de supervivencia de 30 meses. Se podría especular con que los pacientes con tumores grandes tienen más probabilidades de tener malos resultados debido a la resección incompleta o a enfermedad microscópica residual, y que esto resulta en un intervalo libre de enfermedad y una supervivencia global menores, así como en un aumento de la morbilidad posoperatoria. Sin embargo, no hay evidencia disponible en la actualidad para diferenciar estas posibilidades. Por lo tanto, se debe ofrecer a cada paciente una consideración individual con respecto a su aptitud para la cirugía teniendo en cuenta los riesgos y los beneficios. Varios informes indican que la resecabilidad de las metástasis, más allá del número absoluto, es el factor de pronóstico más crítico que influye en la supervivencia.^{4,5,9,11} Anderson y colaboradores⁷ demostraron que los pacientes con resección completa del tumor con márgenes de seguridad tuvieron una mediana de supervivencia de 26 meses, en comparación con 18 meses de aquellos que presentaban enfermedad residual.

Otros factores

El análisis de las variables clinicopatológicas demuestra que la edad, el tipo de resección ginecológica y pulmonar, la histopatología, el compromiso de los ganglios linfáticos y el sincronismo *versus* el metacronismo de las metástasis pulmonares no afectan la supervivencia.⁵

Una cuestión importante para abordar es si los pacientes requieren terapia adyuvante luego de la cirugía de resección. En el caso que describimos, la paciente con recurrencia pulmonar del leiomiocarcinoma vaginal no recibió quimioterapia adyuvante y tuvo una remisión prolongada por más de 24 meses. Sin embargo, Calvero y colaboradores⁵ describieron recaídas sistémicas en la mayoría de los pacientes luego de la metastasectomía, incluyendo enfermedad pulmonar recurrente. Esto destaca la naturaleza de la enfermedad, que presenta tendencia a la diseminación sistémica.

La combinación de la resección quirúrgica con tratamiento adyuvante puede ayudar a lograr el control tanto de la enfermedad local como de la diseminada, y resultar en una remisión prolongada para algunas neoplasias. Los sarcomas del estroma de endometrio de bajo grado son

neoplasias raras que se caracterizan por su curso relativamente indolente y alcanzan una supervivencia del 92.3% a los cinco años.¹² Estos tumores tienden a responder a la terapia hormonal, por lo que hacen de ésta una estrategia viable para el tratamiento de la enfermedad residual o recurrente. Las metástasis en la pelvis y el pulmón no son inusuales; Mizuno y colegas¹² describieron una paciente con dos recurrencias pulmonares que fue sometida a una resección pulmonar en dos oportunidades y fue tratada con acetato de medroxiprogesterona por 66 meses, con el resultado de una remisión completa.

Otros estudios acerca de la quimioterapia adyuvante o neoadyuvante en pacientes con sarcomas de hueso y tejidos blandos que se sometieron a la resección de metástasis pulmonares mostraron que éstas no tuvieron impacto sobre la supervivencia o sobre las recurrencias.^{3,13,14} Buró y colaboradores³ estudiaron los resultados de las resecciones pulmonares a repetición en pacientes con sarcomas e informaron que la tasa de recurrencia fue del 81% en aquellos con leiomiomasarcoma de útero, leiomiomasarcoma de extremidades y de otros sitios. De todos ellos, el 48% de los enfermos fueron sometidos a metastasectomía pulmonar y presentaron una mejoría sobre la supervivencia global. La mediana de supervivencia global alcanzada a los 69.9 meses fue del 52%. En consonancia con otros

estudios, estos investigadores también determinaron que el papel pronóstico de intervalo libre de enfermedad mantiene su valor no sólo para los pacientes sometidos a metastasectomía inicial, sino también en casos de metástasis pulmonares recurrentes que requieren intervenciones repetidas.³ En pacientes con sarcomas de tejidos blandos, las resecciones repetidas de las lesiones metastásicas continúan siendo la única modalidad que puede mejorar la supervivencia hasta un 36%.¹⁵

Conclusiones

En conclusión, creemos que la metastasectomía pulmonar en las pacientes con sarcoma uterino, así como en otras neoplasias ginecológicas, es una estrategia terapéutica de utilidad con potencial para lograr la remisión prolongada y una buena calidad de vida. Cuando se considera esta intervención, los oncólogos deben seleccionar los candidatos óptimos basados en el estado general, la resecabilidad del tumor y la capacidad pulmonar residual. Una adecuada selección de los pacientes y el enfoque individualizado asistencial son críticos para minimizar la morbilidad quirúrgica y optimizar el bienestar luego de la cirugía. Son necesarios estudios a futuro para determinar si la quimioterapia adyuvante luego de la resección podría incrementar la supervivencia.

Copyright © Sociedad Iberoamericana de Información Científica (SIIC), 2013
www.siicsalud.com

Autoevaluaciones de la lectura en *siicsalud.com*

Acceda a las preguntas, respuestas varias y fundamentaciones sobre temas estratégicos de 55 especialidades. Los directores científicos de SIIC seleccionan los temas y las lecturas recomendadas para cada una de las evaluaciones.

¿En qué grupo de mujeres con leiomiomasarcoma uterino puede considerarse a la metastasectomía pulmonar como una opción segura?

A, Aquellas con leiomiomasarcoma uterino sin tratamiento previo; B, Aquellas con antecedentes de leiomiomasarcoma uterino con múltiple recurrencia luego de un intervalo prolongado libre de enfermedad; C, Aquellas con antecedentes de leiomiomasarcoma uterino con recidiva tras un intervalo breve libre de enfermedad; D, Aquellas con una metástasis pulmonar única.

Verifique su respuesta en: www.siicsalud.com/dato/evaluaciones.php/125321

Cómo citar este artículo: Anderson M, Kolomeyevskaya NV. - La evaluación de la metastasectomía pulmonar para el tratamiento de los sarcomas ginecológicos. *Trabajos Distinguidos Oncología* 22(4):4-6, Jun 2013

How to cite this article: Anderson M, Kolomeyevskaya NV - Evaluating the role of pulmonary metastasectomy from gynecologic sarcomas. *Trabajos Distinguidos Oncología* 22(4):4-6, Jun 2013

Los autores no manifiestan conflictos de interés.

Bibliografía

- Yoshinaga M, Togami S, Tsuji T, et al. Clinical outcome of metastatic uterine leiomyosarcoma and carcinosarcoma in a single institute. *J Obstet Gynaecol Res* 33(6):818-22, 2007.
- Anraku M, Yokoi K, Nakagawa K, et al. Pulmonary metastases from uterine malignancies: results of surgical resection in 133 patients. *J Thorac Cardiovasc Surg* 127(4):1107-12, 2004.
- Burt BM, Oejo S, Mery CM, et al. Repeated and aggressive pulmonary resections for leiomyosarcoma metastases extends survival. *Ann Thorac Surg* 92(4):1202-7, 2011.
- Levenback C, Rubin SC, McCormack PM, Hoskins WJ, Atkinson EN, Lewis JL Jr. Resection of pulmonary metastases from uterine sarcomas. *Gynecol Oncol* 45(2):202-5, 1992.
- Calvero JM, Deschamps C, Cassivi SD, et al. Gynecologic cancers: factors affecting survival after pulmonary metastasectomy. *Ann Thorac Surg* 81(6):2004-7, 2006.

- Kapp DS, Shin JY, Chan JK. Prognostic factors and survival in 1396 patients with uterine leiomyosarcomas. *Cancer* 112(4):820-830, 2008.
- Anderson TM, McMahon JJ, Nwogu CE, et al. Pulmonary resection in metastatic uterine and cervical malignancies. *Gynecol Oncol* 83(3):472-6, 2001.
- Barney JD, Churchill CE. Adenocarcinoma of the kidney with metastasis to the lung. *J Upapel* 42:269-76, 1939.
- Tangjitgamol S, Levenback C, Beller U, Kavanagh J. Papele of surgical resection for lung, liver, and central nervous system metastases in patients with gynecological cancer: a literature review. *Int J Gynecol Cancer* 14:399-422, 2004.
- Anderson ML, Bodurka DC. Thoracotomy for the management of recurrent vaginal leiomyosarcoma. *Int J Gynecol Cancer* 181:188-90, 2008.
- Girard P, Baldeyrou P, Le Chevalier T, Lemoine G, Tremblay C, Speilman M, Grunewald D. Surgical resection of pulmonary metastases. Up to what

number? *Am J Respir Crit Care Med* 149(2 Pt 1):469-76, 1994.

- Mizuno M, Yatabe Y, Nawa A, Nakanishi T. Long-term medroxyprogesterone acetate therapy for low-grade endometrial stromal sarcoma. *Int J Clin Oncol* 2011 [Epub ahead of print].
- Lanza LA, Putnam JB Jr, Benjamin RS, Roth JA. Response to chemotherapy does not predict survival after resection of sarcomatous pulmonary metastases. *Ann Thorac Surg* 51:219-24, 1991.
- Porter GA, Cantor SB, Walsh GL, et al. Cost-effectiveness of pulmonary resection and systemic chemotherapy in the management of metastatic soft tissue sarcoma: a combined analysis from the University of Texas M.D. Anderson and Memorial Sloan-Kettering Cancer Centers. *J Thorac Cardiovasc Surg* 127:1366-72, 2004.
- Weiser MR, Downey RJ, Leung DH, Brennan MF. Repeat resection of pulmonary metastases in patients with soft-tissue sarcoma. *J Am Coll Surg* 191:184-90, 2000.

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

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

Reseñas seleccionadas

1 - Exceso de Peso Corporal y Riesgo de Cáncer Primario de Hígado: Metanálisis Actualizado de Estudios Prospectivos

Chen Y, Wang X, Luo J y colaboradores

Fudan University, Shanghai, China

[Excess Body Weight and the Risk of Primary Liver Cancer: An Updated Meta-Analysis of Prospective Studies]

European Journal of Cancer 48(14):2137-2145, Sep 2012

Los resultados de este metanálisis actualizado de 26 estudios prospectivos, principalmente asiáticos, confirman una fuerte asociación entre el exceso de peso corporal y el riesgo de cáncer hepático, tanto en hombres como en mujeres.

Al menos dos estudios epidemiológicos sugirieron una conexión importante entre el exceso de peso corporal y el riesgo de determinados tumores, por ejemplo, el cáncer de colon, el de mama en las mujeres premenopáusicas, de endometrio, de páncreas, de esófago y de hígado. Según los hallazgos de una investigación, alrededor del 3.2% y del 8.6% de todos los tumores en hombres y mujeres, respectivamente, son atribuibles al exceso de peso corporal.

El cáncer primario de hígado es la sexta neoplasia en frecuencia en todo el mundo y se estima que su incidencia aumentará progresivamente en el futuro cercano. El 85% al 90% de los cánceres primarios de hígado son carcinomas hepatocelulares (CHC), fuertemente vinculados con la infección por los virus de hepatitis B y C (VHB y VHC, respectivamente). El tabaquismo, el consumo excesivo de alcohol, la diabetes y la exposición ambiental a la aflatoxina B1 son otros factores que predicen el riesgo de CHC. El exceso de peso corporal no sólo aumenta el riesgo de cáncer sino también la mortalidad asociada.

El sobrepeso y la obesidad contribuyen significativamente al riesgo de CHC; un metanálisis de once trabajos reveló un aumento global del riesgo de cáncer primario de hígado de 17% en las personas con sobrepeso y de 90% en los individuos con obesidad, respecto de los sujetos con peso normal. Sin embargo, en dicho trabajo no se tuvo en cuenta la infección por VHB o VHC ni el consumo de alcohol. Aun así, los estudios más recientes, especialmente aquellos realizados en zonas en las cuales las hepatitis infecciosas son endémicas, avalaron una asociación entre el índice de masa corporal (IMC) y el riesgo de cáncer primario de hígado. El objetivo del presente metanálisis fue analizar todos los estudios prospectivos publicados hasta septiembre de 2011 que evaluaron el riesgo de cáncer primario de hígado, en relación con el sexo y las características demográficas.

Pacientes y métodos

Los artículos correspondientes se identificaron a partir de una búsqueda en Pubmed y Embase. Sólo se consideraron los estudios originales, con diseño prospectivo y que comunicaron los riesgos relativos (RR) de cáncer primario de hígado en relación con el IMC, luego del ajuste según la edad.

Se tuvo en cuenta el país de origen, el año de publicación, el tamaño de la muestra, la definición de las poblaciones estudiadas, las variables de evaluación y evolución y la duración del seguimiento. Se aplicaron las categorías de peso corporal establecidas por la Organización Mundial de la Salud, es decir peso normal ($IMC \geq 18.5 \text{ kg/m}^2$ y $< 25 \text{ kg/m}^2$); sobrepeso ($IMC \geq 25 \text{ kg/m}^2$ y $< 30 \text{ kg/m}^2$) y obesidad ($IMC \geq 30 \text{ kg/m}^2$). En los modelos que consideraron el exceso de peso corporal se incluyeron las dos últimas categorías (sobrepeso y obesidad, es decir $IMC \geq 25 \text{ kg/m}^2$). Las sumatorias de los RR (SRR) se estimaron con el método de DerSimonian y Laird con modelos de efectos aleatorios. La heterogeneidad entre los trabajos se determinó con el estadístico I^2 ; las fuentes posibles de heterogeneidad se identificaron con análisis por subgrupos y con análisis de metarregresión de efectos aleatorios con probabilidad máxima restringida (MPMR), en relación con el sexo, la región geográfica (Asia u otros países), el parámetro evolutivo, los subtipos histológicos del cáncer primario de hígado, el número de casos (inferior e igual o mayor de 120), la duración del seguimiento (menos de 10 años y 10 años en adelante) y el exceso de peso corporal. También se realizaron metanálisis de aquellos estudios que consideraron el consumo de alcohol, la infección por VHB o VHC y la presencia de diabetes. El sesgo de publicación se conoció con gráficos en embudo.

Resultados

El metanálisis incluyó 26 estudios prospectivos con 9 053 369 participantes y 25 337 pacientes con cáncer primario de hígado (o CHC). Catorce trabajos se realizaron en Asia, cuatro se llevaron a cabo en los Estados Unidos, seis fueron de Europa y dos en la región Asia-Pacífico.

Los resultados en conjunto revelaron un mayor riesgo de cáncer primario de hígado en los sujetos con exceso de peso corporal, sobrepeso u obesidad; sin embargo, se encontró heterogeneidad sustancial entre los trabajos (exceso de peso corporal, $SRR = 1.49$, intervalo de confianza (IC) de 95%: 1.31 a 1.68; $Q = 122.23$, $p < 0.001$, $I^2 = 83.6$, $n = 21$; sobrepeso, $SRR = 1.18$, IC 95%: 1.06 a 1.31, $Q = 33.71$, $p = 0.001$, $I^2 = 61.4$, $n = 14$ y obesidad, $SRR = 1.83$, IC 95%: 1.59 a 2.11, $Q = 56.14$, $p < 0.001$, $I^2 = 75.0$, $n = 19$).

Las asociaciones entre el exceso de peso corporal, la obesidad y el riesgo de cáncer primario de hígado persistieron incluso después de considerar el sexo, la región geográfica, la evolución, el número de casos, la duración del seguimiento y los factores de confusión.

En los modelos por sexo se comprobó que los hombres con exceso de peso tuvieron un riesgo más alto de cáncer primario de hígado en comparación con las mujeres excedidas de peso



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

(SRR = 1.42, IC 95%: 1.22 a 1.65, n = 11 para los hombres en comparación con SRR = 1.18, IC 95%: 1.08 a 1.30, n = 5 para las mujeres, p = 0.041). Además, los SRR de cáncer primario de hígado en relación con el exceso de peso corporal fueron significativamente más fuertes en aquellos estudios que consideraron la infección por VHB o VHC, en comparación con los trabajos que no tuvieron en cuenta este factor (SRR 1.74 respecto de 1.28; p = 0.03). En cambio, no se observaron correlaciones entre el riesgo de cáncer primario de hígado y los restantes factores de confusión.

Los hombres obesos tuvieron un riesgo considerablemente más alto de presentar cáncer primario de hígado en comparación con las mujeres con obesidad (hombres: SRR = 1.91, IC 95%: 1.51 a 2.41, n = 12; mujeres: SRR = 1.55, IC 95%: 1.30 a 1.85, n = 6; p = 0.027). La región geográfica también afectó la asociación entre el peso corporal y el riesgo de cáncer primario de hígado. Los SRR fueron considerablemente más altos en los estudios realizados en Europa o en los Estados Unidos en comparación con aquellos que se llevaron a cabo en Asia (no asiáticos, SRR = 2.09, IC 95%: 1.69 a 2.59; estudios asiáticos, SRR = 1.54, IC 95%: 1.33 a 1.78, p = 0.02).

En los análisis de metarregresión destinados a conocer las fuentes de heterogeneidad entre los estudios, sólo la infección por VHB o VHC fue un factor significativo (p = 0.077) en los estudios que consideraron el exceso de peso corporal. La variabilidad entre los ensayos se redujo de 0.0894 a 0.0802 en los MPMR; la heterogeneidad atribuible a dicho factor fue de 10.2%. En los trabajos que evaluaron la obesidad, sólo la región geográfica fue un factor importante de heterogeneidad (p = 0.06, 13.2% de la variabilidad).

En las investigaciones en las cuales se analizó la correlación entre el exceso de peso corporal y el riesgo de cáncer primario de hígado, los SRR de la asociación para pacientes con enfermedades hepáticas específicas (3 222 casos de cáncer primario de hígado) fueron comparables con los registrados en la población general (trastornos hepáticos específicos, SRR = 1.73, IC 95%: 1.28 a 2.35, n = 9, en comparación con la población general, SRR = 1.36, IC 95%: 1.20 a 1.53, n = 17, p = 0.149). Los pacientes con infección por VHC tuvieron un riesgo considerablemente más alto de cáncer primario de hígado (SRR = 2.15, IC 95%: 1.50 a 3.09, n = 4, 2 337 casos de cáncer primario de hígado) vinculado con el exceso de peso corporal en comparación con la población general con exceso de peso (p = 0.059). Igualmente, el SRR en los enfermos con cirrosis fue de 2.41 (IC 95%: 2.98; n = 2 320 casos de cáncer primario de hígado), más alto que el observado en la población general (p = 0.002). En cambio, la infección por el VHB no incrementó el riesgo de cáncer primario de hígado (SRR = 1.27, IC 95%: 0.93 a 1.73, n = 4 565 casos de cáncer primario de hígado, p = 0.687).

En los modelos que analizaron la asociación entre la obesidad y el riesgo de cáncer primario de hígado se obtuvieron los mismos resultados en las personas con enfermedades hepáticas específicas (1 693 casos de cáncer primario de hígado): SRR = 2.05, IC 95%: 1.50 a 2.80, n = 5 en comparación con la población general, SRR = 1.78, IC 95%: 1.50 a 2.08, n = 14, p = 0.432). Los enfermos con infección por VHC (392 casos de cáncer primario de hígado) tuvieron más riesgo de cáncer primario de hígado asociado con la obesidad, en comparación con la población general con obesidad (p = 0.082), un fenómeno que no se verificó en los sujetos con infección por VHB (322 casos de cáncer primario de hígado) o los enfermos con cirrosis (979 casos de cáncer primario de hígado) (p = 0.163 y p = 0.319, respectivamente). No se encontraron indicios de sesgo de publicación.

Discusión

En el presente metanálisis, el sobrepeso, la obesidad y el exceso de peso corporal incrementaron el riesgo de cáncer primario de hígado en 18%, 83% y 48%, respectivamente, en forma independiente del sexo, la localización geográfica, la duración del seguimiento y otros factores de confusión. Al igual que en los metanálisis previos, el aumento del riesgo en los pacientes con exceso de peso corporal u obesidad fue mayor entre los hombres respecto de las mujeres y entre los pacientes con infección por VHC o con cirrosis.

Aunque los mecanismos involucrados en las asociaciones encontradas todavía no se comprenden por completo, es muy probable que se vinculen con la aparición de esteatosis hepática no alcohólica (EHNA), la cual puede evolucionar a esteatohepatitis no alcohólica y eventualmente a cáncer de hígado. La EHNA, recuerdan los autores, es la expresión hepática de la obesidad, de la diabetes tipo 2 y del síndrome metabólico, trastornos asociados con resistencia a la insulina. Los estudios más recientes de los Estados Unidos han estimado una prevalencia de EHNA cercana al 30%. La resistencia a la insulina, vinculada con mayor liberación de citoquinas proinflamatorias, favorecería la progresión de la EHNA a cáncer de hígado. Además, la hiperinsulinemia se asocia con mayor síntesis del factor de crecimiento tipo 1 similar a la insulina, el cual induce la proliferación celular e inhibe la apoptosis de las células hepáticas.

La inclusión de 26 estudios prospectivos y la consideración de numerosos factores de confusión son, sin duda, ventajas importantes del presente metanálisis. Además, los análisis en subgrupos permitieron comprender mejor la asociación entre el exceso de peso corporal y el cáncer de hígado en personas con enfermedades hepáticas específicas. La heterogeneidad entre los estudios, en cambio, es una limitación a tener en cuenta, a pesar de que en el metanálisis se aplicaron análisis de metarregresión con MPMR para conocer las fuentes de dicha heterogeneidad. De hecho, la infección por VHB o VHC y la localización geográfica explicaron sólo el 10.2% o el 13.2% de la heterogeneidad. La presencia de factores residuales de riesgo podría explicar, en parte, el fenómeno observado. Por otra parte, los resultados excluyen la posibilidad de que la asociación entre el exceso de peso corporal y el cáncer de hígado sea atribuible a la presencia de diabetes o al alcoholismo.

Los SRR fueron más altos entre los hombres en comparación con las mujeres (1.91 y 1.55, respectivamente); las diferencias podrían tener que ver con factores hormonales. Por ejemplo, advierten los autores, la obesidad se asocia en forma inversa con los niveles de testosterona en los hombres pero positivamente, en las mujeres. Además, la adiposidad se vincula con la concentración sérica del estradiol en las mujeres posmenopáusicas y en los varones; coincidentemente, la EHNA es más común en los hombres y en las mujeres posmenopáusicas. Los hombres con esteatohepatitis no alcohólica tienen más riesgo de presentar cáncer hepático respecto de las mujeres. La exposición a ciertos factores de riesgo, tales como las infecciones por VHB o VHC, el hábito de fumar y el consumo de alcohol, también explicarían las diferencias. En conjunto, los resultados del presente metanálisis indican que el exceso de peso corporal aumenta considerablemente el riesgo de cáncer primario de hígado, de modo tal que este tipo de cáncer podría evitarse, en cierta medida, mediante la implementación de programas destinados a bajar de peso.

2 - Un Análisis Prospectivo de la Influencia de la Edad Avanzada en la Toma de Decisiones del Médico y la Paciente al Considerar la Participación en los Ensayos Clínicos de Cáncer de Mama (SWOG S0316)

Javid S, Unger J, Albain K y colaboradores

University of Washington Medical Center, Seattle, EE.UU.

[A Prospective Analysis of the Influence of Older Age on Physician and Patient Decision-Making when Considering Enrollment in Breast Cancer Clinical Trials (SWOG S0316)]

Oncologist 17(9):1180-1190, 2012

Las mujeres jóvenes y de mayor edad presentan una disposición similar a participar en ensayos clínicos de tratamiento del cáncer de mama; sin embargo, los médicos tratantes aún se caracterizan por una menor probabilidad de ofrecer la participación en estos protocolos a las pacientes añasas.

Más del 60% de los pacientes estadounidenses con cáncer tienen al menos 65 años. Se estima que, hacia 2030, el 25% de la población se encontrará en ese grupo etario, por lo cual la adecuada representación de estos enfermos en los ensayos clínicos oncológicos se considera relevante para la evaluación de tratamientos eficaces.

Sin embargo, se ha informado que los participantes de al menos 65 años sólo constituyen el 20% de los integrantes de los estudios SWOG. Esta disparidad es aun más acentuada en los ensayos de cáncer de mama (CM). En una revisión previa acerca de los factores limitantes para la participación de mujeres de edad avanzada en estos protocolos, se señaló que la percepción de los médicos acerca de los potenciales efectos tóxicos y de las comorbilidades relacionadas con la tolerabilidad constituían los principales obstáculos. No obstante, las pacientes ancianas con CM no reconocían la toxicidad como una variable importante, si bien hacían énfasis en la falta de autonomía ante la distribución aleatoria como una barrera para la participación.

En el presente ensayo prospectivo, se propuso la evaluación de los obstáculos percibidos por las pacientes y los médicos para la participación en los ensayos SWOG sobre CM, con especial hincapié en las diferencias entre las mujeres mayores de 65 años y aquellas de menor edad.

Pacientes y métodos

El protocolo SWOG S0316 fue un estudio de diseño prospectivo en el cual se incluyeron sujetos con diversas afecciones tumorales, si bien las ramas de tratamiento de los participantes con cáncer pulmonar o colorrectal se interrumpieron por cantidad insuficiente de casos. Las participantes con CM se caracterizaban por el diagnóstico reciente de la enfermedad o una variación en su estadificación, con potencial indicación de quimioterapia. Aquellas mujeres con la posibilidad de integrar un ensayo de tratamiento oncológico completaron un cuestionario de participación o de rechazo de la propuesta, de acuerdo con la decisión. Los profesionales de la salud realizaron un cuestionario de tratamiento dentro de los primeros dos meses para cada paciente que no había participado en un ensayo clínico, a pesar de la disponibilidad para integrarse a un protocolo terapéutico.

Debido a la ausencia de parámetros validados para la cuantificación de las barreras a la participación en ensayos clínicos, los cuestionarios dirigidos a las pacientes se formularon en función de la información disponible en estudios previos. Asimismo, el cuestionario destinado a los profesionales incluía variables específicas acerca de la falta de participación de las pacientes en un ensayo clínico, a pesar de la disponibilidad de protocolos de evaluación de tratamiento oncológico. Además, se solicitó a los médicos si habían recomendado esa terapia como un recurso de primera elección o si se había sugerido como un tratamiento más entre otras alternativas terapéuticas. En todos los casos, se incluyó además un cuestionario de datos demográficos.

Se definió como objetivo principal del estudio la comparación entre los obstáculos identificados por las pacientes y los médicos para la participación en ensayos clínicos de tratamiento oncológico, en función de la edad. Se valoraron en especial la forma de pagar el tratamiento y el tiempo y esfuerzo destinado a los procedimientos (para los cuestionarios de las pacientes), y la toxicidad y la edad como motivos para evitar la participación en los ensayos clínicos (para el cuestionario de los médicos). Los criterios secundarios de valoración comprendieron la proporción de mujeres que formaron parte del estudio S0316 y las razones para no participar de ese protocolo.

Los datos reunidos se procesaron con prueba estadísticas, con la aplicación de modelos de regresión logística para estimar la repercusión de la presentación del CM (nuevo diagnóstico o recurrencia).

Resultados

Se observó que el 60% de las pacientes evaluadas en un principio no fueron consideradas para la participación en un ensayo clínico, como consecuencia de la presencia de comorbilidades, el uso de terapias previas o las características del tumor, entre otras causas. En total, 364 enfermas estuvieron en condiciones de formar parte del ensayo clínico, con una proporción de pacientes mayores de 65 años del 27%. De las 364 pacientes, participaron del estudio 142 mujeres (39%), mientras que no se integraron al protocolo 222 pacientes (61%). La tasa de participación de las enfermas de edad avanzada fue similar para ambos subgrupos. Se informó que las mujeres con recurrencia de la enfermedad tenían una probabilidad significativamente menor de participar en el ensayo clínico, así como de considerarse candidatas para integrarse a los protocolos de tratamiento. No se identificaron interacciones significativas de la toma de decisiones fundamentada en la edad y el antecedente de recurrencia del CM.

Se dispuso de 159 cuestionarios relacionados con la decisión de no participar de los estudios clínicos. No se reconocieron diferencias vinculadas con la edad en relación con la preocupación de las pacientes por la forma de pagar el tratamiento ($p = 0.96$) o del exceso de tiempo y esfuerzo asociado con las pruebas y procedimientos del estudio clínico ($p = 0.65$). Tanto las inquietudes vinculadas con el tratamiento (efectos adversos, rechazo a terapias específicas) como las actitudes negativas en relación con los ensayos clínicos (dudas acerca del tratamiento exacto contra el CM) se consideraron las principales causas para rechazar la participación en un protocolo en las mujeres jóvenes o añasas. Se comprobó que un porcentaje significativamente mayor de pacientes de edad avanzada tenía inquietudes relativas a los efectos adversos del tratamiento ($p = 0.02$), con una tendencia no significativa a manifestar pérdida de autonomía durante el protocolo ($p = 0.18$). Se destaca que las preocupaciones personales y familiares desempeñaban un papel más relevante en las pacientes añasas en términos de evitar la participación en



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

ensayos clínicos. Asimismo, estas mujeres presentaban una mayor probabilidad de postular que su participación no se asociaría con beneficios para generaciones futuras ($p = 0.009$).

En otro orden, se dispuso de 152 cuestionarios vinculados con la decisión de participar en el ensayo clínico. Las causas más comunes para la integración a los protocolos eran la colaboración con el avance de la ciencia (100%), la confianza en el personal médico y la institución (99%) y la creencia en la posibilidad de beneficiar a futuras generaciones (93%). Las pacientes de edad avanzada tenían una probabilidad significativamente más elevada de postular que la participación en un ensayo clínico podía dar lugar a un mejor tratamiento y seguimiento ($p = 0.01$).

Se cita que los cuestionarios de tratamiento sólo fueron completados por los profesionales que asistían a las pacientes que, pese a ser candidatas a integrarse a un ensayo clínico, habían decidido no participar del protocolo. Se describió una tendencia no significativa a considerar la toxicidad del tratamiento como un factor para no proponer su indicación en mujeres de mayor edad, en relación con las pacientes más jóvenes (29% contra 15%, en ese orden; $p = 0.17$). No obstante, una proporción significativamente superior de médicos definió la edad como un factor para evitar el análisis de la participación en un ensayo clínico (17% en mayores de 65 años frente a 3% en mujeres de menor edad; $p = 0.04$).

Discusión

De acuerdo con los investigadores, el 60% de las pacientes evaluadas en un principio no se integraron en un estudio clínico debido a la falta de disponibilidad o a no ser consideradas candidatas para la participación. Se postula que la poca representación de las pacientes afeadas en los estudios clínicos es, en parte, atribuible a la escasa oferta de protocolos apropiados para su integración. No obstante, tanto las mujeres más jóvenes como aquellas de edad avanzada compartían razones similares para no participar de estos estudios. Ambos subgrupos de mujeres señalaron que la falta de autonomía para la elección de la terapia y la inquietud acerca de la toxicidad eran más importantes que las dudas acerca del costo del tratamiento o el esfuerzo relacionado con las pruebas diagnósticas y los controles.

Se destaca que los profesionales tenían una probabilidad significativamente menor de comentar la potencial participación en ensayos clínicos a las mujeres afeadas, pese a tratarse de eventuales candidatas para integrarse a un protocolo de tratamiento. En modelos previos, se ha informado que el sesgo relacionado con la edad provoca repercusiones sobre las decisiones de los oncólogos para ofrecer alternativas terapéuticas en pacientes de edad avanzada. Entre las posibles razones, se citan las inquietudes relacionadas con la toxicidad del tratamiento, sobre la base de la falta de datos acerca de la eficacia de la quimioterapia en pacientes mayores de 70 años con comorbilidades asociadas.

Con el fin de definir los riesgos y los beneficios de las nuevas estrategias de tratamiento, se hace énfasis en la necesidad de incluir a las pacientes mayores de 65 años en los ensayos clínicos, en especial en los estudios de fase I destinados a la evaluación de la toxicidad. La mayor disponibilidad de conocimientos acerca de la respuesta al tratamiento en estas pacientes y de la repercusión de las comorbilidades sobre la tolerabilidad permitiría disminuir las disparidades en la inclusión de mujeres afeadas en los estudios clínicos. Dada la voluntad de estas pacientes para formar parte de los protocolos, se sugiere educar a estas enfermas en relación con los beneficios de su participación poco después del diagnóstico, con el fin de motivar la propuesta de integrarse a los ensayos clínicos en el marco de la consulta oncológica.

Conclusiones

Las mujeres jóvenes y las de mayor edad presentan una disposición similar a participar en ensayos clínicos de tratamiento del CM; sin embargo, los médicos tratantes aún se caracterizan por una menor probabilidad de ofrecer la participación en estos protocolos a las pacientes afeadas.

 Información adicional en
www.sicisalud.com/dato/resiic.php/133852

3 - ¿Quimioterapia Neoadyuvante, Cirugía Citorreductora de Intervalo o Cirugía Primaria en el Carcinoma Ovárico en Estadio FIGO IV?

Trope C, Elstrand M, Oksefjell H y colaboradores

Norwegian Radium Hospital-Oslo University Hospital, Oslo, Noruega

[Neoadjuvant Chemotherapy, Interval Debulking Surgery or Primary Surgery in Ovarian Carcinoma FIGO Stage IV?]

European Journal of Cancer 48(14):2146-2154, Sep 2012

En las enfermas con cáncer de ovario en estadio IV, la ausencia de tumor residual, independientemente del abordaje quirúrgico, representa el principal factor predictivo de la supervivencia. De hecho, la evolución fue similar en las enfermas sin tumor residual luego de la cirugía primaria, de la cirugía retrasada o de la cirugía citorreductora de intervalo.

El 16% de las mujeres con cáncer de ovario tienen enfermedad avanzada, con metástasis extraperitoneales o parenquimatosas, al momento del diagnóstico. En estas pacientes, la supervivencia global a los cinco años es sólo del 16% al 20%. La presencia de tumores residuales (TR), luego de la cirugía primaria destinada a reducir el volumen tumoral (CRT), representa el principal factor predictivo de la supervivencia; de hecho, dos estudios retrospectivos revelaron que la ausencia de TR se asocia con una supervivencia sustancialmente más prolongada, en las pacientes con cáncer de ovario en estadio IV. Sin embargo, la ausencia de TR sólo se logra en el 6% al 13% de las enfermas.

Por lo tanto, el papel de la CRT es tema de controversia; algunos grupos consideran que la quimioterapia neoadyuvante (QNA) antes de la cirugía primaria retrasada (CPR) o de la cirugía citorreductora de intervalo (CCRI), luego de la cirugía inicial subóptima y de varios ciclos de quimioterapia, podría ser una alternativa terapéutica razonable a la CRT. No obstante, en un metanálisis en 835 enfermas, la CRT mejoró considerablemente la supervivencia respecto de la QNA en mujeres con cáncer de ovario avanzado, de allí que en la mayoría de los centros la estrategia de primera línea consiste en la CRT seguida de la quimioterapia combinada con platino y paclitaxel (PP).

En el presente estudio retrospectivo se analizó la influencia del abordaje terapéutico (CRT, CCRI y CPR), del nivel de intervención (cirugía radical, cirugía estándar o cirugía inicial subóptima) y de la quimioterapia con platino, con PP o con platino y otros agentes (P/nP) en la evolución y el pronóstico de las mujeres con cáncer de ovario en estadio IV asistidas en el *Norwegian Radium Hospital*, entre 1996 y 2005.

Pacientes y métodos

Se estudiaron 238 enfermas con cáncer de ovario, confirmado por histopatología, en estadio IV según los criterios de la *International Federation of Gynecology and*

Obstetrics (FIGO) de 1988. Las pacientes habían sido operadas al menos una vez y habían recibido quimioterapia sobre la base del platino. Se tuvieron en cuenta el estado general según la clasificación de la Organización Mundial de la Salud, la edad, el tipo histológico, el grado tumoral, el estadio de la enfermedad, la presencia de ascitis y metástasis en el abdomen superior, el abordaje quirúrgico, la presencia de TR y la quimioterapia indicada.

La posibilidad de cirugía se valoró mediante ultrasonido, tomografía computarizada (TC) de abdomen y pelvis y biopsia o aspiración con aguja fina del tumor primario o de las metástasis.

La CRT se realizó en las pacientes con estado general 0 o 1 y en quienes era posible efectuar cirugía radical. Sin embargo, señalan los autores, en los años más recientes, las enfermas con estado general 2 o 3 y tumores inicialmente inoperables fueron sometidas a quimioterapia y a CPR. Las enfermas con cirugía inicial subóptima fueron operadas nuevamente (CCRI) siempre y cuando la evaluación clínica y la TC después de tres ciclos de quimioterapia sugirieran respuesta al tratamiento. Los TR se clasificaron según el tamaño: 0, 0.1 a 2 cm y mayores de 2 cm. La mayoría de las enfermas recibió 6 a 9 ciclos de quimioterapia (platino, P/P o P/nP) después de la CRT, 3 a 4 ciclos de QNA antes de la CPR o 2 a 3 cursos después de la cirugía inicial subóptima, antes de la CCRI. Se estableció el diagnóstico de carcinomatosis extensa en las enfermas con nódulos tumorales en la mayor parte de la superficie intestinal, incluso en el peritoneo parietal del abdomen superior y la pelvis. La cirugía estándar consistió en la histerectomía total, salpingo-ooforectomía bilateral, omentectomía y extirpación del tumor. La cirugía fue radical en las enfermas sometidas, además, a resección intestinal, esplenectomía, extirpación de los ganglios linfáticos pelvianos o abdominales y resección hepática. Los restantes procedimientos quirúrgicos se incluyeron en la categoría de cirugía inicial subóptima. La decisión de realizar cirugía radical o estándar no estuvo influida por la presencia de metástasis hepáticas o pulmonares.

El criterio principal de valoración fue la supervivencia global, estimada con curvas de Kaplan-Meier. Las asociaciones entre las diversas variables evaluadas y la evolución se determinaron con pruebas de *chi* al cuadrado.

Resultados

En 127 de las 238 pacientes se realizó CRT y quimioterapia posquirúrgica; en 42 enfermas se llevó a cabo CCRI y 69 mujeres recibieron QNA antes de la CPR.

El estado general de 2 a 3 puntos fue más común entre las enfermas sometidas a CPR, en tanto que el porcentaje de pacientes sin carcinomatosis extensa fue más alto en los grupos de CRT y de CPR. No se registraron TR en el 45% y 44% de las mujeres sometidas a CCRI y CPR, respectivamente, en comparación con 14% en el grupo de CRT ($p < 0.001$). El 45%, el 32% y el 22% de las enfermas fueron sometidas a cirugía radical, cirugía estándar y cirugía inicial subóptima, en ese orden.

No se observaron diferencias significativas en la supervivencia global en las mujeres de los tres grupos; la mediana de la supervivencia fue de 2.1 años en las pacientes sometidas a CRT, de 2.6 años en las mujeres con CCRI y de 1.9 años en las enfermas con CPR. Los índices de supervivencia a los cinco años fueron de 12%, 21% y 19%, en el mismo orden; en la totalidad de la muestra, la supervivencia a los

cinco años fue de 16%. La edad, el estadio IV, la presencia de ascitis y la carcinomatosis extensa no se asociaron significativamente con la supervivencia global, en ninguno de los tres grupos. En cambio, el estado general, el subtipo histológico, la quimioterapia, la presencia de TR y el nivel de intervención quirúrgica afectaron sustancialmente la supervivencia, en las pacientes sometidas a CRT. Prácticamente los mismos factores influyeron en la evolución de las pacientes sometidas a CCRI, en tanto que en las enfermas en quienes se realizó CPR, sólo el grado tumoral influyó significativamente en la supervivencia.

El 78%, el 81% y el 84% de las pacientes sometidas a CRT, CCRI y CPR, respectivamente, recibieron quimioterapia con P/P.

Sólo en el grupo de CRT, la quimioterapia combinada con P/P se asoció con supervivencia más prolongada en comparación con la terapia exclusiva con agentes con platino, con una mediana de supervivencia de 2.5 años en comparación con 1.1 años. En comparación con la administración exclusiva de agentes con platino, la quimioterapia con P/P se asoció con supervivencia más prolongada en las enfermas sometidas a cirugía radical, cirugía estándar o cirugía inicial subóptima. La supervivencia global a los cinco años fue de 17% en las mujeres que recibieron P/P y de 10% en las enfermas tratadas sólo con platino.

En el grupo de CRT, la mediana de la supervivencia fue de 2.7 años en las mujeres sometidas a cirugía radical, de 1.8 años en el grupo de cirugía estándar y de 1.5 años en las pacientes sometidas a cirugía inicial subóptima. En el grupo de CCRI, en el mismo orden, la mediana de la supervivencia fue de 3.2, 2.9 y 1.7 años; en cambio, no se encontraron diferencias importantes en las mujeres del grupo de CPR.

En la totalidad de la cohorte se comprobó una diferencia significativa en la mediana de la supervivencia en relación con el nivel de la cirugía (cirugía radical, 2.6 años; cirugía estándar, 2.1 años y cirugía inicial subóptima, 1.6 años; $p < 0.001$). La supervivencia global a los cinco años en estos tres subgrupos fue de 20%, 18% y 4%, respectivamente. La ausencia de TR fue más probable luego de la cirugía radical (43%) en comparación con las mujeres tratadas con cirugía estándar (25%) y cirugía inicial subóptima (2%; $p < 0.001$).

La mediana de la supervivencia en la totalidad de las enfermas sin TR y en las pacientes con TR > 2 cm fue de 3.2 años y 1.7 años, respectivamente ($p < 0.001$). La supervivencia global en las 19 pacientes con metástasis hepáticas tendió a ser más prolongada en el grupo de cirugía radical (3.7 años en comparación con 1.4 años en las restantes pacientes con metástasis en otras localizaciones; $p = 0.08$).

Sesenta y nueve de las 91 pacientes sin derrame pleural tuvieron metástasis sólidas extraabdominales y 22 presentaron, además, carcinomatosis generalizada. La supervivencia global en ambos grupos fue semejante. El 48% (26 de 54) de las enfermas con metástasis sólidas extraabdominales no presentó TR después de la cirugía radical en comparación con 21% (4 de 19) de las pacientes sometidas a cirugía estándar, con una mediana de supervivencia de 3.1 y 1.9 años, respectivamente ($p = 0.03$). Entre las enfermas sometidas a cirugía radical, la quimioterapia combinada con P/P se asoció con supervivencia más prolongada en comparación con la terapia exclusiva con agentes con platino (2.9 años y 1.3 años, respectivamente; $p = 0.02$).

En el 62% de las mujeres, el estadio IV del cáncer de ovario sólo se definió por la presencia de derrame pleural; 44 de estas 147 mujeres (30%) también tenían carcinomatosis extensa. La supervivencia global fue semejante en ambos grupos (mediana de 2.6 años, 2.3 años y 1.5 años en las mujeres sometidas



a cirugía radical, cirugía estándar y cirugía inicial subóptima, respectivamente; $p = 0.001$). En las 66 pacientes sin TR no se encontraron diferencias importantes en la supervivencia, en relación con la CRT, la CCRI y la CPR. Las enfermas sin TR después de la cirugía radical tuvieron una supervivencia global similar a que se registró en las pacientes sin TR, no sometidas a procedimientos invasivos. La mediana de la supervivencia en las mujeres con resección intestinal y esplénica fue de 2.1 y 3.5 años, respectivamente.

El 31% de las enfermas presentó complicaciones mayores quirúrgicas o falleció en el contexto de la cirugía. Las arritmias cardíacas, los episodios hemorrágicos que motivaron transfusiones de más de cuatro unidades de sangre, las infecciones graves y los abscesos fueron más comunes en las mujeres sometidas a CRT.

En la totalidad de la cohorte, el estado general, el subtipo histológico y el TR fueron los factores asociados con la supervivencia.

Discusión

Este amplio estudio retrospectivo revela que la presencia de TR después de la CRT es uno de los factores más importantes para predecir la supervivencia en pacientes con cáncer de ovario avanzado. En la totalidad de la cohorte, el riesgo asociado con la presencia de TR de 0.1 a 2 cm y > 2 cm fue de 1.7 y 2.2, en comparación con la ausencia de TR. Cabe destacar, sin embargo, que la ausencia de TR sólo tuvo lugar en el 14% de las enfermas sometidas a CRT. Más aun, no se encontraron diferencias importantes en la supervivencia en las pacientes sometidas a CRT, CPR o CCRI.

Las enfermas con derrame pleural maligno y carcinomatosis extendida tuvieron una supervivencia más prolongada cuando, después de la cirugía radical o estándar, no presentaron TR y cuando recibieron quimioterapia posquirúrgica con P/P. En un estudio, la resección completa macroscópica fue un factor predictivo importante en términos de la supervivencia global, independientemente de la localización de las metástasis; igualmente, otro grupo demostró las ventajas asociadas con la mayor reducción tumoral intraperitoneal posible, sin tener en cuenta la localización de las metástasis hepáticas no pasibles de extirpación. Sin embargo, en la presente serie, la carcinomatosis extensa y el tamaño de los tumores metastásicos en el abdomen superior no fueron factores predictivos de la supervivencia. Las pacientes sin TR después de la cirugía radical tuvieron la misma supervivencia que las enfermas sin TR, luego de la cirugía menos agresiva. Siete de ocho pacientes con compromiso peritoneal y del bazo, sometidas a esplenectomía, lograron la ausencia de TR, con una mediana de supervivencia de 3.5 años. La mayoría de las pacientes de los grupos de CRT y de CPR recibió quimioterapia con P/P luego de la cirugía; la eficacia del tratamiento fue mayor en las enfermas sin TR.

Conclusiones

Los hallazgos del presente estudio confirman que la cirugía intraabdominal máxima destinada a reducir el volumen del tumor representa el pilar terapéutico fundamental en las mujeres con cáncer de ovario en estadio IV, independiente de la localización de las metástasis. La cirugía radical es el abordaje preferible ya que, en manos de profesionales experimentados, se asocia con un índice relativamente bajo de complicaciones. La CPR es una alternativa válida para las pacientes que originalmente tienen tumores irreseccables. De hecho, concluyen los expertos, en la presente serie, la supervivencia global fue semejante en las enfermas sometidas a CRT y a CPR.

4 - Ipilimumab y Fotemustina en Pacientes con Melanoma Avanzado (NIBIT-M1): Estudio Abierto, de Fase II, de una Única Rama

Di Giacomo A, Ascierto P, Maio M y colaboradores

Azienda Ospedaliera Universitaria Senese, Siena, Italia

[Ipilimumab and Fotemustine in Patients with Advanced Melanoma (NIBIT-M1): An Open-Label, Single-Arm Phase 2 Trial]

Lancet Oncology 13:879-886, Sep 2012

En los enfermos con melanoma avanzado, incluso en aquellos con metástasis cerebrales, la terapia con ipilimumab y fotemustina se asocia con eficacia clínica y un perfil aceptable de toxicidad.

El pronóstico de los enfermos con melanoma avanzado sigue siendo desfavorable; luego del diagnóstico de melanoma en estadio IV, la mediana de la supervivencia es de 6 a 9 meses y sólo el 10% de los enfermos permanece con vida a los cinco años. Las metástasis cerebrales son particularmente frecuentes en los pacientes con melanoma avanzado, se observan en casi la mitad de estos enfermos y reducen la expectativa de vida a 2 o 3 meses. Más aun, los estudios *post mortem* en pacientes fallecidos por melanoma avanzado han revelado una frecuencia de metástasis cerebrales de hasta el 75%.

La cirugía y la radiocirugía estereotáxica, en ocasiones con radioterapia cerebral total, representan algunas de las opciones terapéuticas en estos enfermos. Debido al pronóstico desfavorable que los caracteriza, estos pacientes no suelen ser incluidos en los trabajos clínicos.

La dacarbazina es el agente antineoplásico habitualmente utilizado en los enfermos con melanoma metastásico; sin embargo, el tratamiento no parece mejorar la supervivencia y se asocia con índices bajos de respuesta. En un estudio retrospectivo, la fotemustina fue el segundo agente más indicado en Francia e Italia, en pacientes con melanoma metastásico. En 2011 fue aprobado el uso del ipilimumab, un anticuerpo monoclonal completamente humanizado que bloquea la actividad del antígeno 4, el cual inhibe la actividad citotóxica de los linfocitos T. De esta forma, es posible incrementar la respuesta inmunitaria antitumoral. Actualmente, en Europa y los Estados Unidos, el ipilimumab se utiliza en pacientes con melanoma metastásico; la aprobación del fármaco se basó en las observaciones de un estudio de fase III en el cual la administración intravenosa de ipilimumab en dosis de 3 mg/kg cada tres semanas, por cuatro ciclos, mejoró sustancialmente la supervivencia de los enfermos con melanoma metastásico, en comparación con la terapia exclusiva con la vacuna gp100. Al menos dos trabajos sugirieron que el tratamiento con dosis más altas de ipilimumab (10 mg/kg cada tres semanas) podría ser útil en los enfermos con melanoma y metástasis cerebrales.

Los estudios en general sugieren que los antígenos tumorales liberados en respuesta a la quimioterapia podrían aumentar la actividad antitumoral del ipilimumab. En un ensayo previo con 502 enfermos con melanoma metastásico sin tratamiento anterior, la administración de ipilimumab (10 mg/kg) más 850 mg/m² de dacarbazina mejoró considerablemente la supervivencia respecto de la dacarbazina utilizada en forma aislada. Los índices de supervivencia al año fueron de 47% y 36%, respectivamente (*hazard ratio* para la mortalidad de 0.72, $p < 0.001$). Sin embargo, los efectos adversos del ipilimumab no fueron los esperados, un hallazgo que sugiere que el perfil de toxicidad dependería del fármaco que se utiliza en simultáneo.

En el presente estudio, los autores analizaron la eficacia y seguridad del tratamiento con ipilimumab más fotemustina

en pacientes con melanoma metastásico, con metástasis cerebrales o sin ellas. La decisión de utilizar fotemustina obedeció a los resultados de un estudio de fase III en el cual se obtuvieron índices más altos de respuesta en los enfermos tratados con fotemustina respecto de los pacientes asignados a dacarbazina. Cabe destacar, además, que la fotemustina atraviesa la barrera hematoencefálica, motivo por el cual sería especialmente útil en los enfermos con metástasis cerebrales.

Pacientes y métodos

La investigación abierta y de fase II fue realizada por la *Italian Network for Tumour Biotherapy* (NIBIT) en siete centros, entre 2010 y 2011. Se incluyeron pacientes de 18 años o más con melanoma cutáneo en estadio III o IV no operable y con una expectativa de vida de 16 semanas o más a juzgar por el estado general, definido con los criterios del *Eastern Cooperative Oncology Group* (un punto o menos). Los enfermos que habían recibido sólo un esquema de quimioterapia con anterioridad pudieron ser reclutados. En cambio, se excluyeron los pacientes con melanoma de mucosas u ocular, con enfermedades autoinmunitarias y con metástasis cerebrales sintomáticas que requerían tratamiento local inmediato.

Los pacientes recibieron terapia de inducción hasta la semana 24 con ipilimumab, en dosis de 10 mg/kg por vía intravenosa cada tres semanas (cuatro aplicaciones) y 100 mg/m² de fotemustina por semana, durante tres semanas y luego cada tres semanas. Los enfermos con respuesta clínica confirmada continuaron el tratamiento con ipilimumab cada 12 semanas y fotemustina cada tres semanas, hasta la semana 36, hasta que se confirmó la progresión del tumor o hasta que aparecieron efectos tóxicos graves. La progresión de la enfermedad se determinó con tomografía computarizada o resonancia magnética nuclear de cerebro, esqueleto, tórax, abdomen, pelvis y otros tejidos blandos, según el caso. Se efectuaron registros fotográficos seriados de las lesiones cutáneas.

El criterio principal de valoración fue el porcentaje de enfermos que logró el control de la enfermedad, relacionado con el sistema inmunitario (CESI), según los criterios establecidos por la Organización Mundial de la Salud (OMS): respuesta completa (RC), respuesta parcial (RP) o enfermedad estable. La supervivencia libre de progresión (SLP) y el intervalo hasta la aparición de metástasis cerebrales fueron algunos de los criterios secundarios de valoración. Durante el tratamiento se realizaron recuentos periódicos de los linfocitos y determinaciones de los niveles de lactato deshidrogenasa (LDH). La toxicidad asociada con el tratamiento se determinó según el *National Cancer Institute's Common Terminology Criteria for Adverse Events* (CTCAE) cada tres semanas, hasta la semana 24 y, luego, cada 12 semanas. Los criterios de valoración se analizaron con métodos de Clopper y Pearson. La mediana de la supervivencia global al año se estimó con curvas de Kaplan-Meier; las diferencias se evaluaron con pruebas de orden logarítmico. Mediante pruebas de Fisher se analizaron las asociaciones entre los cambios en el recuento absoluto de linfocitos y el CESI.

Resultados

El análisis final abarcó 86 enfermos tratados con ipilimumab más fotemustina. Veinte de ellos presentaban metástasis cerebrales asintomáticas al inicio del estudio. Once de estos 20 pacientes completaron la terapia de inducción con ipilimumab, al igual que 38 de los 66 enfermos sin metástasis cerebrales.

En total, 17 pacientes con metástasis cerebrales y 57 sujetos sin metástasis cerebrales completaron el tratamiento con fotemustina en la fase de inducción. La mediana de ciclos de ipilimumab y fotemustina en dicha fase fue de 4 y 3, respectivamente. El 34% y 72% de los 86 enfermos recibieron al menos una dosis de ipilimumab y una dosis de fotemustina en la fase de terapia de mantenimiento. El 19% (n = 16) permanecía en tratamiento al final del estudio, en mayo de 2012. Setenta enfermos (81%) interrumpieron la terapia como consecuencia de progresión de la enfermedad (63%) o por efectos adversos (4%).

El CESI fue similar en los enfermos que recibieron ipilimumab más fotemustina como primera línea de terapia (21 de 44 enfermos: 47.7%) o como segunda opción de tratamiento (19 de 42: 45.2%). El índice de CESI en la totalidad de la cohorte fue de 19.8% (n = 17); la respuesta persistió al menos durante 24 semanas. Veinticinco pacientes presentaron respuesta objetiva (29.1%); la mediana hasta la respuesta fue de 20 semanas. Durante el seguimiento de ocho meses, las respuestas tuvieron una duración de uno a 17 meses.

Dos, seis y cuatro pacientes de los 34 participantes con niveles basales altos de LDH tuvieron RC, RP y enfermedad estable, respectivamente (índice de CESI de 35.3%). Igualmente, 4, 13 y 11 de los 52 enfermos con concentración basal normal de LDH tuvieron RC, RP y enfermedad estable, en ese orden (índice de CESI de 53.8%).

Diez de los 20 enfermos con metástasis cerebrales asintomáticas al inicio alcanzaron el CESI; en cinco pacientes el tamaño de las lesiones cerebrales se redujo o se mantuvo estable, en tanto que en los cinco enfermos restantes, éstas se tornaron indetectables en los estudios por imágenes. Nueve de los diez sujetos con enfermedad progresiva también presentaron progresión de las metástasis cerebrales; en el enfermo restante, la enfermedad cerebral se estabilizó.

Al cabo de una mediana de seguimiento de 10.8 meses, la mediana de la SLP en la totalidad de la cohorte fue de 5.3 meses (IC de 95%: 3.4 a 7.1 meses), más alta que la correspondiente para los enfermos con metástasis cerebrales (4.5 meses, IC 95%: 0.3 a 8.7 meses). La mediana del intervalo hasta la aparición de metástasis cerebrales o hasta la progresión de las lesiones preexistentes también fue más prolongada en la totalidad de la cohorte (8.6 meses; IC 95%: 3.6 a 13.6 meses) en comparación con los enfermos con metástasis cerebrales (3 meses; IC 95%: 0 a 10.9 meses). En los 66 enfermos sin metástasis cerebrales basales, la mediana de la supervivencia libre de metástasis cerebrales fue de 9.5 meses. Los índices de supervivencia libre de metástasis cerebrales al año fueron similares en la totalidad de la cohorte y en los enfermos con metástasis cerebrales (44% y 45%, respectivamente). El 44% de los 66 enfermos sin metástasis cerebrales basales no presentaron lesiones cerebrales al año.

Los índices de supervivencia al año en todos los enfermos y en los sujetos con metástasis cerebrales basales fueron de 52.6% y 54.2%, respectivamente. La supervivencia al año fue más alta en los enfermos con niveles basales normales de LDH (62.8%) en comparación con los pacientes que presentaron concentración basal alta de LDH (37.4%; p = 0.0059). Al cabo de los 10.8 meses de seguimiento, la mediana de la supervivencia global fue de 13.3 meses en toda la cohorte y de 13.4 meses en los enfermos con metástasis cerebrales al inicio.

Por lo general, el recuento de linfocitos se incrementó en los pacientes que alcanzaron el CESI; sin embargo, las diferencias no fueron significativas. El 75% de los 16 enfermos con aumento progresivo del recuento de linfocitos, en



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

comparación con el 36% de los 44 pacientes sin incremento del recuento de los linfocitos lograron el CESI ($p = 0.010$).

Setenta y cinco de los 86 enfermos tratados presentaron efectos adversos en el contexto de la terapia; el 55% presentó efectos adversos de grado 3 o 4. Cuarenta y cuatro pacientes fallecieron; sin embargo, ningún deceso se vinculó con el tratamiento. Las manifestaciones adversas más frecuentes fueron cutáneas y hepáticas; la toxicidad medular y las náuseas y vómitos se vincularon al tratamiento con fotemustina.

La toxicidad medular y los exantemas fueron los efectos adversos más comunes durante la fase de mantenimiento, estuvieron presentes en el 41% y 14% de los casos, en orden respectivo. El 14% de los enfermos presentó toxicidad medular y diarrea de grado 3 o 4. Dos pacientes tuvieron un incremento leve de los niveles de enzimas hepáticas.

En total, 18 de los 20 enfermos con metástasis cerebrales asintomáticas presentaron efectos adversos relacionados con el tratamiento. Cinco pacientes tuvieron manifestaciones neurológicas (hemorragia, cefalea y convulsiones) atribuidas a la progresión de la enfermedad. Doce sujetos presentaron efectos adversos de grado 3 o 4 vinculados con la terapia (toxicidad medular, aumento de las enzimas hepáticas, manifestaciones gastrointestinales, fatiga, fiebre e incremento de los niveles de la lipasa). Diecinueve de los 24 pacientes con reacciones adversas mediadas por mecanismos inmunológicos fueron tratados con éxito con corticoides y, ocasionalmente, con inmunosupresores.

Discusión

Los resultados del presente estudio confirman que la combinación de ipilimumab más fotemustina es eficaz en los enfermos con melanoma metastásico, con metástasis cerebrales o sin ellas. La eficacia del esquema es similar cuando se lo utiliza como primera línea de terapia o luego de otros tratamientos. Si bien más de la mitad de los enfermos presentaron efectos adversos de grado 3 o 4 relacionados con el tratamiento, ningún paciente falleció como consecuencia de ellos.

En coincidencia con los hallazgos de estudios previos, el 46.5% de los pacientes evaluados logró el CESI. Sin embargo, destacan los autores, las comparaciones en este sentido deben hacerse con precaución, ya que los patrones de respuesta a las opciones de inmunoterapia difieren de los asociados con los antineoplásicos convencionales. De hecho, añaden, la quimioterapia clásica se asocia con efectos citotóxicos directos, de modo tal que la reducción del tamaño del tumor suele producirse rápidamente, en el transcurso de las primeras semanas. Por el contrario, los efectos de las terapias inmunológicas se observan más tardíamente. En este contexto, el presente estudio fue el primero en aplicar criterios inmunológicos, y no los criterios clásicos de la OMS o los *Response Evaluation Criteria in Solid Tumors*, para la evaluación de la respuesta.

Por ejemplo, en el análisis retrospectivo de dos estudios de fase II, 20.5% de los pacientes tratados con ipilimumab presentaron criterios de enfermedad progresiva según los parámetros de la OMS; sin embargo, al considerar los criterios CESI, el tratamiento se asoció con actividad clínica. Igualmente el índice de control de la enfermedad aumentó de 27% con los criterios estándar a 35% al aplicar los criterios nuevos. De haberse aplicado los criterios tradicionales, en el 18% de los 40 enfermos del presente estudio con control de la enfermedad se hubiera establecido enfermedad progresiva. Los hallazgos en conjunto, por lo tanto, confirman la utilidad de los nuevos criterios cuando se evalúa la respuesta a terapias inmunológicas. Los resultados en relación con los niveles de la LDH y del

recuento de linfocitos, en cambio, deberán ser confirmados en investigaciones futuras.

El presente estudio preliminar, concluyen los expertos, sugiere que la administración de ipilimumab más fotemustina podría ser una estrategia válida de tratamiento para los enfermos con melanoma en estadio avanzado, incluso para aquellos con metástasis cerebrales.

 **Información adicional en**
www.sicsalud.com/dato/resiic.php/133868

5 - Profilaxis con Calcio y Magnesio para la Neurotoxicidad Asociada con el Oxaliplatino: ¿Reduce la Toxicidad sin Comprometer la Eficacia Farmacológica?

Khattak M

Flinders Medical Centre, Adelaida, Australia

[Calcium and Magnesium Prophylaxis for Oxaliplatin-Related Neurotoxicity: Is It a Trade-Off between Drug Efficacy and Toxicity?]

Oncologist 16(12):1780-1783, Nov 2011

La profilaxis con calcio y magnesio podría ser útil para evitar la neurotoxicidad asociada con el tratamiento con oxaliplatino. Sin embargo, debido a los aspectos metodológicos de los estudios disponibles a la fecha, se necesita más información para establecer conclusiones firmes al respecto.

Entre los enfermos con cáncer colorrectal (CCR), los índices de respuesta asociados con la quimioterapia basada en oxaliplatino son de hasta 53%; de hecho, este esquema se considera de primera línea en el contexto de la terapia adyuvante y como tratamiento en los pacientes con CCR metastásico (CCRM). La neurotoxicidad suele ser el efecto adverso que demora la continuidad del tratamiento o que motiva reducciones de las dosis o, incluso, su interrupción.

La neuropatía puede ser aguda o crónica y casi siempre es sensitiva. La forma aguda aparece durante la infusión de oxaliplatino o después de ella y habitualmente remite en unos siete días. Por lo general, es desencadenada por el frío y se manifiesta clínicamente como sensación de hormigueo, parestesias, espasmos de la articulación temporomandibular, rigidez de las extremidades y calambres musculares. La incidencia de neuropatía aguda, en el contexto del tratamiento con oxaliplatino, es del 80% al 98%. La neuropatía crónica, cuya frecuencia varía del 10% al 20%, es más incapacitante porque se asocia con adormecimiento de las manos y los pies; suele aparecer cuando las dosis acumuladas del oxaliplatino son de 750 a 850 mg/m².

Aunque se considera que la neuropatía crónica asociada con el oxaliplatino es reversible, la información disponible no es homogénea en este sentido. De hecho, en el *Multicenter International Study of Oxaliplatin/5-Fluorouracil/Leucovorin in the Adjuvant Treatment of Colon Cancer* (MOSAIC), alrededor del 40% de los enfermos refirieron neuropatía al menos de grado 1 al año del finalizado el tratamiento; el 1.1% y el 0.5% de los pacientes presentaron, respectivamente, neuropatía sensitiva de grado 3 a los 12 y a los 18 meses de completado el protocolo de quimioterapia.

En el estudio de fase III (NSABP C-07) de 2007 se comparó la eficacia y la neurotoxicidad del tratamiento en bolo con fluoruracilo y leucovorina (FULV) respecto de la combinación de FULV más oxaliplatino (FLOX) en enfermos con cáncer de colon en estadio II y III. En el curso de los

18 meses del estudio, la incidencia de neurotoxicidad fue significativamente más alta entre los pacientes que recibieron oxaliplatino ($p < 0.0001$). Por otra parte, la neuropatía confirmada por el profesional estuvo presente en el 68% de los pacientes del grupo FLOX, en comparación con el 8% de los enfermos del grupo FULV. Además, el trastorno persistió más en los pacientes que recibieron oxaliplatino: el 10% presentó el trastorno más de dos años después del tratamiento. Se comprobó persistencia de la neuropatía en el 70% de los enfermos del grupo FLOX en comparación con 36% de los sujetos del grupo FULV ($p < 0.0001$).

Un estudio en el cual se aplicaron valoraciones neurofisiológicas para comparar la incidencia de neurotoxicidad en pacientes que recibieron dosis acumuladas de oxaliplatino de 862 y 1 033.5 mg/m² reveló neuropatía sensitiva aguda y crónica, asociada con la dosis acumulada, en casi todos los participantes. A los cinco años de seguimiento, el 16% de los enfermos aún tenía síntomas compatibles con neuropatía. En otra investigación, el 79.2% de los enfermos presentó secuelas neurológicas a los 25 meses de la quimioterapia con oxaliplatino. Por lo tanto, estos hallazgos indican claramente que la neuropatía sensitiva asociada con el oxaliplatino no siempre es reversible.

Aunque los mecanismos involucrados en el compromiso neurológico de los pacientes tratados con oxaliplatino no se conocen por completo, la neurotoxicidad aguda podría obedecer a que el oxalato, un metabolito del oxaliplatino, es un quelante del calcio. El resultado final es un estado de hiperexcitabilidad neuronal. El oxaliplatino torna más lenta la inactivación de los canales de sodio regulados por voltaje; la neuropatía sensitiva crónica sería secundaria al daño y la apoptosis de las neuronas en el asta posterior de la médula, vinculados con la disfunción de los canales de sodio.

Sobre la base de estas observaciones se ha sugerido que la administración de calcio y magnesio en simultáneo con la infusión de oxaliplatino podría asociarse con un efecto quelante del oxalato y proteger a las neuronas del efecto neurotóxico.

El primer estudio al respecto, de diseño no aleatorizado y retrospectivo, incluyó 161 enfermos con CCR avanzado tratados con tres esquemas distintos de quimioterapia basada en oxaliplatino. Noventa y seis pacientes recibieron 1 g de gluconato de calcio y 1 g de sulfato de magnesio antes y después de la infusión del oxaliplatino. La dosis acumulada del oxaliplatino fue de 910 mg/m² en el grupo de Ca/Mg y de 650 mg/m² en el grupo control. El 4% y el 31% de los enfermos, respectivamente, debieron interrumpir la quimioterapia por neurotoxicidad ($p < 0.001$); la neurotoxicidad de grado 3 también fue menos frecuente entre los pacientes tratados con Ca/Mg (8% en comparación con 20% en el grupo control; $p = 0.003$). El índice de respuesta tumoral fue semejante en ambos grupos.

En otro estudio de fase III (*Capecitabine, Oxaliplatin and Bevacizumab with or without Cetuximab* [CAIRO2]) se analizó la eficacia de las infusiones de Ca/Mg en enfermos con CCR metastásico. La incidencia de neuropatía de grados 1 a 4 fue más baja entre los enfermos que también recibieron Ca/Mg (85% y 92%, respectivamente; $p = 0.02$) en tanto que la frecuencia de neuropatía mayor del grado 2 fue del 40% y del 45%, en el mismo orden ($p = 0.22$). Los índices de respuesta, de supervivencia libre de progresión (SLP) y de supervivencia global (SG) fueron semejantes en ambos grupos. Sin embargo, destaca el autor, la valoración de la neurotoxicidad exclusivamente con los *National Cancer*

Institute Common Terminology Criteria (NCI CTCAE) fue una limitación importante del estudio. Además, sólo se indicaron seis ciclos de oxaliplatino, a diferencia del esquema estándar adyuvante que consiste en 12 ciclos.

La investigación prospectiva *Combined Oxaliplatin Neuropathy Prevention Trial* (CONCEPT) evaluó enfermos con CCR metastásico sometidos a terapia intermitente con oxaliplatino y profilaxis con Ca/Mg; el estudio, sin embargo, se interrumpió en forma prematura porque se comprobó que este abordaje se asociaba con menor eficacia. Los índices de respuesta fueron de 17.3% en los enfermos que recibieron profilaxis, en comparación con 32.9% en los pacientes no asignados a la infusión de Ca/Mg. Un análisis posterior de los datos radiográficos, empero, no confirmó estas primeras observaciones; de hecho, los índices de respuesta fueron más altos en los sujetos que recibieron profilaxis con Ca/Mg. Además, los enfermos tratados con Ca/Mg tuvieron un riesgo 50% más bajo de presentar neuropatía.

En el estudio *Neurotoxicity of Oxaliplatin* (NEUROXA) realizado en Francia se estudiaron 144 enfermos, aleatoriamente asignados a recibir Ca/Mg o placebo; la incidencia de neuropatía de grado 3 fue de 5% y 24%, respectivamente ($p < 0.001$); no se encontraron diferencias importantes en el índice de respuesta, en la SLP y en la SG entre ambos grupos. Nuevamente, la principal limitación del ensayo tuvo que ver con la definición de la neuropatía, exclusivamente sobre la base de los criterios NCI CTCAE.

Recientemente, se comunicaron los resultados del *North Central Cancer Treatment Group* (NCCTG) N04C7, una investigación a doble ciego, controlada con placebo, en el contexto del tratamiento adyuvante del cáncer de colon. El reclutamiento se interrumpió prematuramente después de la inclusión de sólo 104 de los 300 enfermos planificados, como consecuencia de los resultados del CONCEPT. Sin embargo, la profilaxis con Ca/Mg redujo el riesgo de neuropatía sensitiva crónica de grado 2 o mayor, independientemente de los criterios aplicados en su valoración. Cabe mencionar, sin embargo, que la profilaxis no disminuyó la incidencia de neurotoxicidad aguda, inducida por el frío. Una limitación del trabajo tuvo que ver con la inclusión de pacientes con otras enfermedades, por ejemplo con diabetes tipo 2 y deficiencia de vitamina B₁₂.

Un grupo utilizó estudios de conducción nerviosa; el trabajo, empero, también se interrumpió al conocerse los resultados del CONCEPT. La incidencia de neuropatía sensitiva aguda tendió a ser inferior entre los enfermos tratados con Ca/Mg. Si bien la profilaxis disminuyó la frecuencia de neuropatía crónica acumulada, se asoció con un índice más alto de trastornos de la conducción nerviosa, un hallazgo que sugiere discrepancias importantes entre los síntomas subjetivos y los hallazgos valorados en forma objetiva.

El autor destaca las diferencias considerables en este sentido, entre los estudios retrospectivos y prospectivos; en algunos ensayos, la infusión de Ca/Mg mejoró particularmente la toxicidad neurológica aguda, en tanto que en otros el beneficio se limitó a la neuropatía crónica. Las diferencias podrían obedecer, en parte, a los distintos procedimientos utilizados para valorar la neuropatía. (criterios NCI-CTCAE, cuestionarios específicos, escalas particulares para el oxaliplatino y estudios de conducción). Las mediciones subjetivas, añade el autor, reflejan bien las consecuencias del trastorno sobre el bienestar del enfermo pero no expresan la magnitud del daño neurológico. Asimismo, los trabajos difirieron en términos del momento en el cual se evaluó la neurotoxicidad; muchos trabajos se interrumpieron prematuramente al conocerse los resultados del CONCEPT.



Los hallazgos en conjunto confirman que la neuropatía asociada con el tratamiento con oxaliplatino compromete significativamente la calidad de vida de los enfermos y puede motivar cambios en los protocolos de quimioterapia. La profilaxis con Ca/Mg parece ser eficaz en este sentido, sin comprometer la eficacia del antineoplásico. Sin embargo, se requieren más estudios prospectivos a gran escala para establecer conclusiones firmes en este aspecto; en caso de confirmarse la utilidad de la estrategia preventiva deberán realizarse trabajos destinados a conocer la rentabilidad del abordaje, concluyen los especialistas.

 Información adicional en www.siicsalud.com/dato/resiic.php/132707

6 - Comparación Prospectiva de Tomografía Computarizada y Tomografía por Emisión de Positrones con ¹⁸F-FDG contra Tomografía Computarizada como Métodos Diagnósticos para Identificar el Tumor Primitivo en Pacientes con Carcinoma Extracervical con Primario Desconocido

Møller A, Loft A, Daugaard G y colaboradores

Copenhagen University Hospital Rigshospitalet, Copenhagen, Dinamarca

[A Prospective Comparison of ¹⁸F-FDG PET/CT and CT as Diagnostic Tools to Identify the Primary Tumor Site in Patients with Extracervical Carcinoma of Unknown Primary Site]

Oncologist 17(9):1146-1154, 2012

La asociación de tomografía computarizada y tomografía por emisión de positrones no parece representar un recurso diagnóstico superior a la tomografía computarizada aislada, en términos de la detección del tumor primario en individuos con carcinoma con tumor primario desconocido y metástasis extracervicales múltiples.

El carcinoma con primario desconocido (CPD) constituye un grupo heterogéneo de neoplasias metastásicas en las cuales no es posible identificar el tumor primitivo, pese a una cuidadosa evaluación clínica y la aplicación de métodos diagnósticos. Se reconoce que cerca del 15% de los pacientes con CPD presentan una evolución favorable, con recomendaciones específicas de tratamiento que pueden relacionarse con mejor pronóstico. Sin embargo, la mayor parte de los enfermos se caracteriza por la presencia de múltiples metástasis, con diseminación temprana y mal pronóstico. Mientras que la tasa de identificación del tumor primario es menor del 30% de los sujetos con CPD, este índice se eleva al 73% en las autopsias, con predominio de localización pulmonar, pancreática o hepatobiliar.

Se admite la necesidad de métodos diagnósticos de mayor sensibilidad para reconocer la ubicación del tumor primitivo en estos enfermos. La combinación de tomografía computarizada (TC) con la tomografía por emisión de positrones (TEP) con ¹⁸fluoro-desoxiglucosa (¹⁸F-FDG) permite obtener información anatómica y metabólica y ha sido utilizada para la estadificación y el control del tratamiento en distintas neoplasias sólidas. Aunque la utilidad de la ¹⁸F-FDG-TEP/TC ha sido demostrada en la detección de tumores primarios en sujetos con metástasis ganglionares cervicales, no se ha evaluado su aplicación en pacientes con metástasis de otra localización.

En el presente ensayo, se describe una evaluación prospectiva del valor diagnóstico de la ¹⁸F-FDG-TEP/TC y la TC convencional en relación con su eficacia para la detección del tumor primario en individuos con CPD y metástasis extracervicales.

Pacientes y métodos

Participaron de este ensayo prospectivo los sujetos adultos con diagnóstico de CPD en quienes no había sido posible reconocer un tumor primario a pesar de la aplicación de las normativas de la *European Society of Medical Oncology*. Se excluyeron los individuos con antecedentes de neoplasias previas, diabetes, claustrofobia, obesidad grave y alergia a los medios de contraste. Asimismo, no se permitió la participación de los pacientes con criterios de mejor evolución para el CPD (carcinoma escamoso o poco diferenciado con compromiso exclusivo de ganglios cervicales, carcinoma poco diferenciado con patrón congruente con un tumor germinal, carcinoma neuroendocrino o mujeres con adenocarcinoma limitado a los ganglios axilares).

Se emplearon cuatro equipos integrados de TEP/TC, con la indicación de 400 MBq de ¹⁸F-FDG por vía intravenosa en ayunas para la obtención de imágenes de TEP y la aplicación de un sistema multidetector de 4 a 64 cortes para las imágenes de TC. La valoración de la presencia de un tumor primario se efectuó en función de la identificación de una masa con refuerzo con contraste, necrosis o invasión de tejidos (TC), o bien por medio del reconocimiento de áreas de captación anormalmente elevada de ¹⁸F-FDG (TEP). Los potenciales tumores primarios se evaluaron mediante otras técnicas de diagnóstico por imágenes o mediante la obtención de nuevas biopsias. En los pacientes con confirmación del tumor primitivo se procedió al tratamiento específico, mientras que en los sujetos en quienes no fue posible esta identificación se indicó un esquema terapéutico para CPD.

En virtud de las dificultades para la validación de un recurso diagnóstico en los pacientes con CPD, las sugerencias obtenidas en forma independiente tras la evaluación de la TEP y la TC se correlacionaron con protocolos de referencia (PR). Los PR se fundamentaron en la revisión de los datos demográficos, el patrón de las metástasis, los resultados clínicos y de laboratorio, la información inicial de las imágenes y la histopatología de las biopsias o la autopsia.

En el análisis de los datos se calculó la sensibilidad, la especificidad y la precisión diagnóstica, con comparación de los valores reunidos para la ¹⁸F-FDG-TEP/TC y la TC por separado.

Resultados

Los participantes fueron incluidos en el estudio a lo largo de cinco años. Si bien se incorporaron al equipamiento institucional nuevas unidades de TEP/TC durante esa etapa, no se reconocieron diferencias en la precisión diagnóstica entre los estudios efectuados con equipos de TC de 4 a 16 cortes, por un lado, o 40 a 64 cortes, por el otro.

La cohorte de análisis incluyó 135 enfermos, con una mediana de edad de 62 años y un predominio de mujeres (51.9%). El 70.4% de los casos correspondieron a adenocarcinomas, mientras que un 22.2% de los enfermos tenían diagnóstico de carcinoma escamoso poco diferenciado. En el 54.1% de los pacientes se identificaron más de dos sitios metastásicos diferentes; la distribución de estas metástasis involucraba los ganglios linfáticos (74.1%), el hígado (44.4%), el peritoneo (29.6%), los pulmones (29.6%) y el esqueleto (29.6%), entre otros.

Se destaca que la aplicación del PR fue útil para identificar el tumor primario en el 48.9% de los enfermos (n = 66).

La asociación de ^{18}F -FDG-TEP/TC sugirió un posible tumor primitivo en el 50.4% de los participantes ($n = 68$); estos datos se consideraron verdaderos resultados positivos en 38 casos y como falsos positivos en los restantes 30 pacientes. En la evaluación de la TC, en el 60% de los enfermos se sugirió un tumor primitivo ($n = 81$), con 43 verdaderos positivos y 38 falsos positivos. De este modo, la asociación de ^{18}F -FDG-TEP/TC permitió identificar 25 personas con resultados verdaderos positivos.

Entre los 67 individuos con ^{18}F -FDG-TEP/TC sin identificación de un tumor primitivo, se definieron 49 casos como verdaderos negativos, mientras que la TC aislada permitió reconocer un resultado verdadero negativo en 42 individuos, sobre un total de 54 pacientes. Se advirtió que la asociación ^{18}F -FDG-TEP/TC identificó una proporción significativamente mayor de casos de CDP con metástasis óseas, en comparación con la TC aislada.

Se estimó para la ^{18}F -FDG-TEP/TC un sensibilidad de 71%, una especificidad de 57.6% y una precisión de 64.4%. Las respectivas tasas para la TC aislada se calcularon en 60.9%, 65.2% y 63%, sin diferencias estadísticamente significativas al comparar ambos métodos de diagnóstico por imágenes.

Discusión

La mayor parte de los pacientes con CPD se caracterizan por presentar mal pronóstico en el contexto de enfermedad diseminada, por lo cual se admite la necesidad de recursos para la identificación del tumor primario en estos pacientes. En este protocolo prospectivo, se comparó la utilidad diagnóstica de la TC convencional y la ^{18}F -FDG-TEP/TC en 135 individuos con CPD con metástasis extracervicales. En esta cohorte, la aplicación de PR permitió identificar un tumor primitivo en el 48.9% ($n = 66$), lo que se consideró una proporción comparable a la informada en ensayos previos. Mediante esta estrategia, se reconoció el cáncer de pulmón como el tumor primitivo de mayor prevalencia; en 12 casos, se confirmó la realización previa de una TC de tórax en todos estos enfermos, así como una broncoscopia en diez pacientes. En consecuencia, se advierte que estas personas habían recibido una adecuada evaluación diagnóstica en forma previa a la realización de la ^{18}F -FDG-TEP/TC.

En esta cohorte, la TC permitió identificar 43 casos verdaderos positivos (31.9%), mientras que la ^{18}F -FDG-TEP/TC identificó 38 sujetos en esta situación (28.1%), sin diferencias significativas entre ambas modalidades. Sin embargo, sólo en 25 enfermos se logró una superposición de los resultados positivos, y en otros 29 sujetos se comprobó también superposición de los resultados verdaderos negativos. Se postula que este reducido nivel de coincidencia fue una consecuencia de la variabilidad no evitable entre los observadores. Se destaca, sin embargo, que este estudio representa la primera comparación prospectiva entre ambos métodos de diagnóstico en pacientes con CPD con metástasis extracervicales, dado que los protocolos anteriores correspondían a ensayos de diseño retrospectivo, sujetos a los sesgos inherentes a ese modelo de análisis. Además, la combinación de ^{18}F -FDG-TEP/TC permitió reconocer una proporción significativamente mayor de pacientes con metástasis óseas, en comparación con la utilización aislada de TC. Este hallazgo no modificó la conducta terapéutica, dado que todos los participantes presentaban múltiples metástasis. De este modo, a pesar de las limitaciones metodológicas, se advierte que la ^{18}F -FDG-TEP/TC no parece asociarse con ventajas en el diagnóstico de los pacientes con CPD, en comparación con la TC por sí sola.

Conclusiones

Es posible identificar el tumor primitivo en cerca del 50% de los pacientes con CPD por medio de la aplicación de un PR efectuado por un equipo multidisciplinario. Se advierte que la asociación ^{18}F -FDG-TEP/TC no representa un recurso diagnóstico superior a la TC aislada en términos de la detección del tumor primario en individuos con CPD y metástasis extracervicales múltiples.

 Información adicional en www.siicsalud.com/dato/resiic.php/133849

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

7 - Reconocen las Dificultades del Tratamiento de los Pacientes con Cáncer de Pulmón sin Mutaciones del Gen KRAS

Oxnard G, Jänne P

Journal of Clinical Oncology 30(27):3322-3324, Sep 2012

Los inhibidores de la tirosina quinasa (ITQ) del receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR), como el gefitinib o el erlotinib, se consideran unos de los principales avances de la terapia oncológica. Así, estos ITQ se indican en lugar de la quimioterapia de primera línea en los pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas (CPCNP) con mutaciones de los exones 19 o 21 del gen *EGFR*, ya que esta estrategia se asocia con mejor calidad de vida y una supervivencia libre de progresión más prolongada. En cambio, los sujetos con cáncer de pulmón y mutaciones del gen *KRAS* no responden en general a la terapia con ITQ-EGFR. En las evaluaciones de los análisis de biomarcadores aplicados en distintos estudios aleatorizados de tratamiento con erlotinib o gefitinib en pacientes con CPCNP sin terapia previa, se advierte que los mayores índices de respuesta y supervivencia libre de progresión corresponden a los portadores de mutaciones del gen *EGFR*, sucedidos por los individuos sin mutaciones del gen *KRAS*; en cambio, se verifican peores resultados en los enfermos con mutaciones del gen *KRAS* o sin mutaciones del gen *EGFR*.

En un reciente protocolo aleatorizado de fase II en el que participaron sujetos con CPCNP con progresión de la enfermedad pese a la quimioterapia, se comparó el uso de erlotinib con la administración de dacomitinib, un inhibidor irreversible de las quinasas de la familia ERBB. Este fármaco se vinculó con efectos antagonistas del EGFR, el receptor del factor de crecimiento epidérmico humano tipo 2 y la proteína ERBB4, así como con mejoría significativa de la supervivencia libre de progresión en un modelo por intención de tratar y en los pacientes sin mutaciones del gen *KRAS*. Esta mayor eficacia se correlacionó en forma parcial con un peor perfil de efectos adversos en relación con el erlotinib. La eventual extrapolación a los resultados clínicos de esta mayor actividad y potencia del dacomitinib puede facilitarse mediante la evaluación de cada subgrupo de pacientes en función del análisis molecular. De todos modos, se admiten las limitaciones de las comparaciones con otras cohortes de pacientes con CPCNP con tratamiento previo. Asimismo, la diferente proporción de participantes con mutaciones del gen *EGFR* en los grupos de tratamiento pudo generar repercusiones sobre la mediana de la supervivencia libre de progresión en los individuos sin mutaciones del gen *KRAS*.

Estas diferencias no esperadas en la distribución aleatoria inicial podrían provocar sesgos en la evaluación de los resultados de los estudios clínicos de tratamientos con ITQ-EGFR y poner de manifiesto las dificultades para la creación de fármacos para la terapia de los pacientes con CPCNP sin mutaciones del gen *KRAS*. Este grupo de pacientes constituye un grupo poblacional en constante variación; se presume que la optimización de las técnicas de diagnóstico molecular se asociará con una migración genotípica. En este modelo, las neoplasias que se definen en la actualidad como libres de mutaciones podrían incluirse en otra categoría en función de su biología tumoral en pocos años.

Se admite que la mayor parte de los enfermos con CPCNP sin mutaciones del gen *KRAS* sólo obtienen mínimos beneficios del tratamiento con erlotinib y carecen de alternativas terapéuticas diferentes de la quimioterapia.

Aunque en algunos casos se trata de neoplasias con anomalías genéticas oncogénicas, en otras ocasiones se vinculan con sujetos fumadores o con alteraciones genéticas de mayor complejidad. A partir de los datos de este reciente estudio de fase II, se presume que el dacomitinib podría representar una estrategia más favorable que el erlotinib en los individuos con CPCNP sin mutaciones asociadas. Esta hipótesis podría corroborarse con los resultados de un nuevo estudio de fase III que se encuentra en curso.

 Información adicional en www.siicsalud.com/dato/insiic.php/133832

8 - Debaten la Incorporación del Análisis Genómico a la Categorización del Cáncer de Mama

Narod S

Lancet 380(9849):1212-1213, Oct 2012

De acuerdo con datos de un reciente estudio internacional, se identifican en la actualidad hasta 10 variantes de cáncer de mama, cada una de las cuales se asocia con diferente pronóstico.

Los factores inicialmente involucrados con la evolución de la enfermedad han sido el tamaño tumoral y la cantidad de adenopatías, por lo que se destaca la relevancia del diagnóstico precoz y la necesidad de la pesquisa de esta afección. Luego, se reconoció la importancia de la determinación, mediante técnicas de inmunohistoquímica, de la presencia de receptores (estrogénicos, para progesterona y HER2). A continuación, se postuló que los cánceres de mama podían clasificarse de modo más apropiado mediante la cuantificación de la expresión de ARN de numerosos genes, pero se admite que las categorías definidas por este método no han reemplazado la clasificación sobre la base de la presencia de receptores.

Se señala que, desde una perspectiva genética, las neoplasias varían en forma acentuada en función de aspectos heredados (germinales) y adquiridos (somáticos). Las variaciones germinales se originan en mutaciones puntuales, como los polimorfismos de nucleótidos simples y las modificaciones del recuento de copias. Pese a que las células tumorales reproducen su contenido genético germinal, se reconocen también variaciones genéticas adquiridas; entre esas aberraciones se citan las amplificaciones génicas y las deleciones. Se postula que las variaciones genómicas facilitan la carcinogénesis por medio de la inducción de la expresión anormal de genes; a pesar de la importante proporción de variaciones aleatorias, se admite que podrían describirse patrones discernibles y recurrentes de anomalías genéticas. Por lo tanto, la variabilidad tumoral podría definirse mediante la incorporación tanto del nivel de mutaciones genéticas (genoma tumoral) como de la cuantificación de la expresión de ARN (transcriptoma).

Este modelo fue evaluado mediante el análisis del genoma tumoral completo de 1 000 casos de cáncer de mama. Se verificó que algunos grupos de alteraciones genéticas se asociaban con un patrón predecible de expresión de ARN. Entre los diversos tipos de mutaciones heredadas y adquiridas, la aberración en la cantidad de copias representó el factor de mayor variabilidad en la expresión de genes entre los distintos

tumores. Estas alteraciones se correlacionaron con cambios en la expresión de genes circundantes o más distantes en una proporción similar. Sin embargo, los efectos sobre un mismo cromosoma eran más acentuados en comparación con las acciones sobre otros cromosomas. Mediante la combinación de las categorías obtenidas, se identificaron diez categorías de cáncer de mama, con tasas de supervivencia a los diez años que variaban del 40% al 90% en función de cada una de estas variantes. Se hace énfasis en que las nuevas categorías definidas por factores genéticos agregaban valor pronóstico en forma independiente del tamaño tumoral, el grado histológico y la cantidad de adenopatías. En el modelo elegido, no se incluyeron los receptores hormonales o HER2.

Los resultados logrados se consideran de interés científico y de potencial utilidad clínica. Sin embargo, en algunos casos, las nuevas categorías subdividen la estratificación convencional, mientras que en otras ocasiones resultan muy diferentes. En cada una de estas categorías, las mutaciones identificadas pueden ubicarse en la proximidad de genes que actuarían como objetivos naturales de nuevos tratamientos. Asimismo, algunas alteraciones poco frecuentes se presentan en menos del 1% de las pacientes, pero podrían considerarse objetivos principales de estas terapias. Estas anomalías darían lugar a la creación de subcategorías, por lo cual el número real de variantes del cáncer de mama se incrementaría por encima de las diez formas definidas por el análisis genómico. La heterogeneidad tumoral es un factor que agrega complejidad a este contexto.

Se destaca que, para correlacionar estas nuevas categorías específicas o la presencia de aberraciones infrecuentes con la elección de quimioterapia óptima o de una terapia dirigida, se requerirá el seguimiento de un número elevado de pacientes por no menos de diez años.

 Información adicional en www.siicsalud.com/dato/insiic.php/133872

9 - Comparan la Evolución de Pacientes con Cáncer de Cuello Uterino en Estadio FIGO IB1-IIB Tratadas con Cirugía o Quimioterapia Neoadyuvante

Hu T, Li S, Ma D y colaboradores

European Journal of Cancer 48(15):2353-2360, Oct 2012

Se estima que alrededor del 15% de todos los cánceres de cuello uterino (CCU), el segundo cáncer en frecuencia en las mujeres, aparece en pacientes de menos de 40 años. Los tratamientos convencionales, tanto la quimioterapia como la radioterapia, comprometen la fertilidad, de modo tal que afectan considerablemente la función psicosexual y la calidad de vida. Estos aspectos merecen atención especial si se tiene en cuenta que el CCU es cada vez más frecuente en las mujeres nulíparas en edad reproductiva.

En los últimos diez años se ha puesto especial énfasis en aquellos tratamientos que permiten preservar la capacidad de procrear, sin que por ello se comprometa la eficacia terapéutica.

La quimioterapia neoadyuvante (QNA) antes de la cirugía es una alternativa posible ya que no afecta la fertilidad. Además, como consecuencia de la reducción del volumen tumoral es posible realizar resecciones menos extensas.

Sin embargo, destacan los autores, la utilidad de la QNA en el tratamiento del CCU todavía no se conoce por completo, en parte como consecuencia de que los resultados de los

estudios previos no han sido homogéneos, posiblemente por diferencias en la selección de las enfermas, en el esquema de QNA analizado y en la duración del tratamiento.

La QNA también es una opción válida de terapia, antes de la cirugía, en las enfermas con CCU > 2 cm en estadio IB-IIA según la clasificación de la *International Federation of Gynecology and Obstetrics* (FIGO). En el presente estudio se evaluaron la evolución a corto y largo plazo, la respuesta a la QNA y los factores predictivos de recurrencia en una población de mujeres con CCU en estadio IB1 a IIB, con el objetivo de establecer criterios de selección aplicables a las enfermas que desean preservar la fertilidad.

Fueron evaluadas mujeres con CCU (escamoso, adenocarcinoma, adenoescamoso y carcinoma de células pequeñas) en estadio IB1-IIB, tratadas con QNA o sin QNA seguida de histerectomía radical y linfadenectomía pelviana bilateral y las mujeres que no recibieron radioterapia primaria, radioterapia antes de la cirugía o quimioterapia y radioterapia en forma simultánea. No se incluyeron pacientes con complicaciones de la enfermedad o con antecedentes de enfermedades malignas.

Entre 2002 y 2008, fueron tratadas 3 896 pacientes con estas características. En general, el tamaño promedio del tumor y el porcentaje de enfermas con tumores en estadio IIB fueron mayores en el grupo de QNA, respecto del grupo de cirugía primaria (CP). Con el propósito de eliminar el sesgo asociado con este hallazgo se analizaron dos muestras comparables de enfermas en términos de la edad al momento del diagnóstico, el estadio FIGO, el tamaño del tumor y el subtipo histológico; la finalidad fue determinar la eficacia de la QNA. Todas las pacientes fueron sometidas a histerectomía y linfadenectomía pelviana y de los ganglios paraaórticos, cuando se sospechó compromiso de estos últimos.

La QNA estándar incluyó cisplatino; por lo general se administraron 1 o 2 cursos, según la tolerancia y la respuesta (n = 648; 91.65%); sólo 16 pacientes recibieron uno o dos ciclos adicionales. Con el objetivo de preservar la fertilidad, en las enfermas sometidas a uno o dos cursos de QNA, se efectuó cirugía conservadora; posteriormente se indicaron dos o más cursos de quimioterapia adyuvante.

Se determinaron los índices de respuesta completa (RC: desaparición de la enfermedad) y de respuesta parcial (RP: disminución del tamaño del tumor en 50% o más) según las definiciones de la Organización Mundial de la Salud. La enfermedad estable se estableció en las pacientes con reducción tumoral menor del 50%, en tanto que la enfermedad fue progresiva cuando el volumen del tumor aumentó o cuando aparecieron lesiones nuevas. Las enfermas que respondieron a la QNA fueron aquellas que presentaron RC o RP, mientras que las pacientes sin respuesta fueron las mujeres con enfermedad estable o progresiva. La respuesta óptima histopatológica se definió en presencia de desaparición completa del tumor en el cuello de útero y en ausencia de ganglios positivos o con enfermedad residual con invasión del estroma de menos de 3 mm.

Los factores de riesgo alto e intermedio (FRA y FRI, respectivamente) se evaluaron después de la cirugía. Los primeros incluyeron los ganglios positivos, los márgenes positivos y la invasión del parametrio. Los FRI fueron los tumores grandes (más de 4 cm) y la invasión del espacio linfoscavascular (invasión del estroma mayor de 1/3).

La edad al momento del diagnóstico, el tamaño tumoral, la duración de la cirugía en horas y el volumen de la pérdida de sangre se compararon entre los grupos de QNA y de CP con pruebas de la *t*. Las asociaciones entre la eficacia de la QNA y las características tumorales se analizaron con pruebas de *chi* al cuadrado o de Fisher, según el caso. La

supervivencia libre de enfermedad (SLE) y la supervivencia global (SG) se estimaron con curvas de Kaplan-Meier; las diferencias en la supervivencia se evaluaron con pruebas de orden logarítmico.

Cada grupo de terapia abarcó 707 enfermas con características clínicas y tumorales comparables; la mediana del seguimiento fue de 38 meses (4 a 108).

En el grupo de QNA, los índices de respuesta clínica, RC y RP fueron de 79.3%, 12.6% y 66.7%, respectivamente, en tanto que la respuesta patológica se comprobó en el 14.9% de las mujeres. La respuesta clínica fue más favorable entre las pacientes con estadio FIGO más bajo y con tumores de menor tamaño ($p < 0.001$). Las enfermas que recibieron QNA tuvieron menos FRI ($p < 0.01$ en comparación con el grupo de CP); el fenómeno fue especialmente manifiesto en las pacientes con CCU en estadio FIGO IB1, con tumores de 4 cm o menos y con carcinoma de células escamosas. Sin embargo, los FRA no se redujeron después de la QNA. En las mujeres con tumores en estadio IB2, IIA2 y IIB, el tamaño del tumor se redujo sustancialmente después de la QNA ($p < 0.001$).

Cuando se comparó la evolución a largo plazo en 417 enfermas en cada grupo se observaron índices de SLE a los cinco años significativamente mejores en las pacientes tratadas con QNA, respecto de las mujeres sometidas a CP (88.4% y 83.1%, respectivamente; $p = 0.021$); la SG a los cinco años también tendió a ser superior ($p = 0.075$). Respecto del grupo de CP, las participantes sometidas a QNA presentaron índices más bajos de mortalidad (7.4% respecto de 11.5%; $p = 0.044$) y de recurrencia tumoral (9.6% en comparación con 15.3%; $p = 0.012$).

Las mujeres que recibieron QNA se dividieron en dos grupos: 330 pacientes que presentaron respuesta clínica y 76 enfermas sin respuesta clínica. En comparación con las enfermas sometidas a CP y las pacientes sin respuesta clínica, las mujeres con respuesta clínica presentaron índices más altos de SLE y SG ($p < 0.05$). La evolución más desfavorable se comprobó en las enfermas sin respuesta clínica; en ellas los índices de SLE y SG a los 5 años fueron de sólo 70% y 68.9%, respectivamente ($p < 0.05$).

En un paso posterior, las enfermas tratadas con QNA y sometidas a CP se clasificaron según la presencia de FRA y FRI. La SLE y la SG a los cinco años en las pacientes que respondieron a la QNA, con FRA o sin ellos, fueron sustancialmente mejores en comparación con los índices de las enfermas sin respuesta a la QNA ($p < 0.01$). Los índices de SLE y de SG a los cinco años fueron semejantes en los cuatro subgrupos establecidos según los FRI ($P > 0.05$). El pronóstico de las enfermas sin respuesta a la QNA, con menos de dos FRI fue el más desfavorable de los cuatro subgrupos: SLE a los cinco años de 73.4% y SG a los cinco años de 71.8%, ambos sustancialmente más bajos que los registrados entre las pacientes con respuesta a la QNA y con menos de dos FRI ($p < 0.001$).

Para las pacientes con tumores en estadio IB2, la SLE y la SG a los cinco años fueron significativamente más altas en el grupo de QNA en relación con el grupo de CP ($p = 0.015$ y $p = 0.044$, respectivamente). Asimismo, la mortalidad (4.1% en comparación con 11%; $p = 0.027$), los índices de recurrencia (4.1% y 12.3%; $p = 0.011$), la duración de la cirugía (3.6 horas y 3.8 horas en promedio; $p < 0.05$) y la pérdida de sangre (517 ml y 559 ml; $p = 0.145$) fueron más bajas en las enfermas que recibieron QNA. Los índices de SLE y de SG a los cinco años en las enfermas con respuesta clínica fueron considerablemente más altos que los registrados en las pacientes del grupo de CP y en las enfermas sin respuesta clínica, con tumores de 2 a 5 cm, en estadio IB ($p < 0.05$). Igualmente, la mortalidad (3.9% en comparación con 10.8%; $p = 0.015$) y los índices de recurrencia (5.2% y

15.6%; $p = 0.006$) disminuyeron en forma sustancial en las mujeres que recibieron QNA. Los autores describieron dos enfermas sometidas a QNA y, luego, a cirugía conservadora y quimioterapia posquirúrgica que dieron a luz sin complicaciones fetales ni maternas.

En el presente estudio, la QNA fue eficaz a corto plazo: la respuesta clínica y anatomopatológica mejoró y el tamaño tumoral y el estadio FIGO disminuyeron. También se comprobó una reducción significativa de los FRI.

Los expertos recuerdan que, anteriormente, el compromiso de los ganglios linfáticos se consideraba el factor más importante en la predicción de pronóstico desfavorable, en las mujeres con CCU. En el estudio, la incidencia de afección ganglionar, invasión del parametrio y márgenes positivos fue sustancialmente más baja luego de la QNA. Los resultados en conjunto sugieren que los FRA esencialmente no se modifican, a corto plazo, luego de la QNA.

En general, la QNA se asoció con mejoría importante de los índices de SLE y SG a los 5 años y con disminución de los índices de recurrencia y mortalidad. La evolución, en cambio, en las enfermas que no respondieron a la QNA fue muy adversa.

Por el momento, el papel de la QNA en el tratamiento del CCU no se ha definido con precisión; las observaciones en conjunto sugieren que la respuesta a la QNA es esencial en términos de evolución. Sin embargo, se deben establecer criterios específicos para identificar aquellas enfermas con CCU que desean preservar la fertilidad que podrían beneficiarse con la QNA. La respuesta a corto plazo parece predecir una evolución muy favorable; la cirugía realizada posteriormente puede ser mucho menos agresiva, ya que se reduce considerablemente el tamaño de los tumores. Las pacientes que pueden ser sometidas a cirugías conservadoras, con preservación de la fertilidad, son aquellas que tienen CCU en estadios IA1, IA2 y IB1 de menos de 2 cm. En el presente estudio, la evolución a largo plazo mejoró sustancialmente en las enfermas con tumores IB de 2 a 5 cm; en ellas, la mortalidad y los índices de recurrencia también se redujeron.

En conjunto, los resultados del trabajo sugieren que la QNA representaría una opción válida de tratamiento para las pacientes con CCU invasivo que desean preservar la fertilidad. En este contexto, se abre un nuevo escenario para el abordaje de las mujeres jóvenes con CCU invasivo.

 Información adicional en www.sicisalud.com/dato/resiic.php/133815

10 - Descubren Nuevos Blancos Terapéuticos para Diversos Tumores

Yen K, Scheinkein D

Oncologist 17(1):5-8, Ene 2012

En 1926 se describió por primera vez el efecto Warburg, que consiste en que las células tumorales dependen de la fermentación no oxidativa de los azúcares a ácido láctico (glucólisis). Sin embargo, el interés por este concepto sólo se renovó hace unos pocos años, cuando se descubrieron mutaciones en las enzimas que participan en el metabolismo intermedio, específicas para los cánceres. Las enzimas mutadas podrían representar nuevos blancos terapéuticos.

Dichas mutaciones se agrupan en general en tres categorías: mutaciones en las enzimas metabólicas normales, reaparición de isoformas fetales de las enzimas y trastornos de las vías

normales del metabolismo en relación con las enfermedades malignas. Las mutaciones somáticas en el gen que codifica la isocitrato deshidrogenasa (IDH) representan el mejor ejemplo del primer grupo.

Las mutaciones en dicha enzima son oncogénicas, ya que comprometen la capacidad de la IDH1 y de la IDH2 de convertir el isocitrato en alfa-cetoglutarato (a-CG). Aunque inicialmente se consideró que las mutaciones suprimían por completo la actividad enzimática, los trabajos más recientes demostraron, en cambio, que éstas se asocian con mayor actividad de la enzima y, en consecuencia, con reducción del a-CG a 2-hidroxioglutarato (2-HG). De hecho, las muestras de gliomas malignos de pacientes portadores de mutaciones en los genes *IDH1* e *IDH2* expresaron niveles considerablemente más altos de 2-HG. Luego de la detección inicial de mutaciones en los genes *IDH1* e *IDH2* en los gliomas de bajo grado y en los glioblastomas secundarios, las mismas mutaciones se detectaron en pacientes con leucemia mieloide aguda (LMA), cáncer de próstata, leucemia aguda linfoblástica de células B y otros tumores.

En los gliomas y en la LMA, señalan los expertos, las mutaciones son mutuamente excluyentes y aparecen tempranamente en el curso del proceso tumoral, un fenómeno que sugiere que el aumento de los niveles de 2-HG podría ser en sí mismo el evento oncogénico. La identificación reciente de tales mutaciones en los condrosarcomas centrales y del periostio y en los colangiocarcinomas intrahepáticos avala aun más la participación de los genes *IDH1* e *IDH2* mutados en numerosos tumores.

El 2-HG se asocia con inhibición competitiva de las dioxigenasas dependientes del a-CG. Las dioxigenasas, recuerdan los autores, tienen un papel decisivo en las reacciones de desmetilación de histonas, ácidos nucleicos y diversas proteínas citosólicas. En las células de los mamíferos se han identificado más de 30 dioxigenasas, entre ellas, las desmetilasas de histonas involucradas en la expresión de genes y la familia *TET* de 5-metilcitosina hidroxilasa, responsable de la desmetilación de los residuos de citosina del ADN. Casi no existen dudas de que la inhibición de dichas dioxigenasas puede inducir alteraciones en el genoma y, de hecho, se han comprobado fenotipos de hipermetilación en muestras de gliomas y de LMA. Si bien todavía se desconocen los mecanismos biológicos de la inhibición de las dioxigenasas es posible que se asocie con angiogénesis, dediferenciación y resistencia a la apoptosis, alteraciones que favorecen la transformación maligna.

Los fármacos destinados a inhibir las IDH podrían ser de utilidad terapéutica en ciertos cánceres y la industria farmacéutica ha iniciado estudios clínicos con estos agentes. En este contexto, sin embargo, será necesario disponer de ensayos apropiados para la detección de las mutaciones y de los marcadores asociados (2-HG) de forma tal de poder monitorizar la eficacia del tratamiento. Las mutaciones *IDH* se pueden identificar mediante estudios de secuenciación, así como también con inmunohistoquímica, con anticuerpos específicos contra las variables mutadas. La concentración de 2-HG podría ser útil en este sentido porque las enzimas mutadas se asocian con expresión aumentada del marcador, el cual podría ser de ayuda para detectar enfermedad residual mínima. Por otra parte, señalan los autores, la detección de 2-HG mediante espectroscopia de resonancia magnética podría ser una alternativa a los estudios anatomopatológicos, en términos de diagnóstico y de monitorización de la eficacia terapéutica, especialmente en los enfermos con gliomas y otros tipos de tumores en los cuales las biopsias repetidas no son posibles, concluyen los autores.

11 - Reconocen la Utilidad del Patrón Combinado de Expresión Génica para Estimar la Respuesta a las Antraciclinas

Press M, Alvero-Cruz J, Gordon M

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

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

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

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

De acuerdo con los investigadores, la amplificación del gen *HER2* tendió a correlacionarse con la respuesta patológica completa (*odds ratio*: 3.02; $p = 0.52$), mientras que la amplificación del gen *TOP2A* se asoció en forma directa y significativa con ese parámetro (*odds ratio*: 14.5; $p < 0.001$). Por el contrario, no se demostraron asociaciones significativas entre los niveles de ARNm o de proteína *TOP2A* y la respuesta patológica completa. Se agrega que la amplificación del gen *TOP2A* representa una mutación estructural que se asocia de forma característica

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

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

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

Se admite que la escala combinada puntaje A fue evaluada en un grupo reducido de mujeres con CM negativo para RE, por lo cual los resultados resultan de valor preliminar y requieren confirmación en estudios de mayor escala. No obstante, se menciona que casi todos los CM con amplificación del gen *TOP2A* presentan amplificación asociada del gen *HER2*, por lo cual estas pacientes podrían ser candidatas a recibir terapias dirigidas, como trastuzumab o lapatinib. Dados los costos relacionados con la incorporación de trastuzumab a los esquemas de quimioterapia, se reconoce que la aplicación del puntaje

A permitiría identificar el subgrupo de mujeres con CM con coamplificación de ambos genes, las cuales podrían beneficiarse con la monoterapia con antraciclinas. Esta estrategia daría lugar a una reducción de los costos, en especial en aquellos contextos en los cuales este factor se asocia con menor disponibilidad de las terapias dirigidas. Para estas pacientes, se reconoce la relevancia de definir si el uso de antraciclinas puede vincularse con beneficios incrementales en comparación con los esquemas que no incluyen estos fármacos.

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

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



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

Contacto directo

Trabajos Distinguidos Oncología 22 (2013) 24

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

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

.....

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

.....
 Firma

.....
 Aclaración

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

con autores distinguidos

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

TD N°	Título	Dirección
A 1	La evaluación de la metastasectomía pulmonar... Exceso de Peso Corporal y Riesgo de Cáncer...	<ul style="list-style-type: none"> ● Dr. M. Anderson. Division of Gynecologic Oncology, Dan L. Duncan Cancer Center, Baylor College of Medicine, One Baylor Plaza, BCM 610, Houston, Texas 77030, EE.UU. ● Dr. Y. Chen. Fudan University Department of Interventional Radiology, Zhongshan Hospital, Shanghai, 200032, China
2	Un Análisis Prospectivo de la Influencia...	<ul style="list-style-type: none"> ● Dr. S. H. Javid. University of Washington Medical Center, 1959 NE, Seattle, EE.UU.
3	¿Quimioterapia Neoadyuvante, Cirugía...	<ul style="list-style-type: none"> ● Dr. C. G. Trope. Department of Gynaecological Oncology, University of Oslo, Oslo, Noruega
4	Ipilimumab y Fotemustina...	<ul style="list-style-type: none"> ● Dr. A. M. Di Giacomo. Azienda Ospedaliera Universitaria Senese, Siena, Italia
5	Profilaxis con Calcio y Magnesio...	<ul style="list-style-type: none"> ● Dr. M. A. Khattak. Flinder Medical Center, SA 5042, Adelaida, Australia
6	Comparación Prospectiva de Tomografía...	<ul style="list-style-type: none"> ● Dr. A. K. Møller. Copenhagen University Hospital Rigshospitalet, DK-2100, Copenhagen, Dinamarca
7	Reconocen las Dificultades del Tratamiento...	<ul style="list-style-type: none"> ● Dr. G. R. Oxnard. Brigham and Women's Hospital/Dana-Farber Cancer Institute, Boston, Massachusetts, EE.UU.
8	Debaten la Incorporación del Análisis...	<ul style="list-style-type: none"> ● Dr. S. A. Narod. University of Toronto, Toronto, Ontario, Canadá
9	Comparan la Evolución de Pacientes...	<ul style="list-style-type: none"> ● Dr. T. Hu. Huazhong University of Science and Technology, Department of Obstetrics and Gynecology, Wuhan, China
10	Descubren Nuevos Blancos Terapéuticos...	<ul style="list-style-type: none"> ● Dr. D. P. Scheinkein. Agios Pharmaceuticals, 021239-4169, Cambridge, Massachusetts, EE.UU.
11	Reconocen la Utilidad del Patrón Combinado...	<ul style="list-style-type: none"> ● Dr. M. F. Press. University of Southern California, Norris Comprehensive Cancer Center, CA 90333, Los Angeles, California, EE.UU.

Autoevaluaciones de lectura

Trabajos Distinguidos Oncología 22 (2013) 25-26

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 enunciados es correcto en términos de la asociación entre el peso corporal y el riesgo de cáncer hepático primario?	A) El exceso de peso corporal aumenta el riesgo de cáncer hepático en hombres y mujeres. B) La asociación depende fuertemente de la infección por el virus de hepatitis B. C) La asociación depende fuertemente de la infección por el virus de hepatitis C. D) La asociación depende fuertemente de la presencia de diabetes y del consumo de alcohol.
2	¿Cuál de estas afirmaciones acerca de la participación de pacientes de edad avanzada en los ensayos de tratamiento oncológico en mujeres es correcta?	A) La disposición es similar a la informada en mujeres jóvenes. B) La disposición es significativamente menor a la informada en mujeres jóvenes. C) La edad se asocia con interacciones significativas que dependen del subtipo histológico. D) Los médicos tratantes ofrecen la participación en ensayos clínicos sólo a pacientes añosas.
3	¿Cuál de los siguientes factores influye significativamente en la supervivencia global, en las mujeres con cáncer de ovario en estadio IV?	A) La ausencia de tumor residual luego de la cirugía. B) La presencia de metástasis hepáticas. C) La presencia de metástasis pulmonares. D) El momento de la cirugía.
4	¿Cuál de las siguientes alternativas de tratamiento parece ser eficaz para los pacientes con melanoma avanzado?	A) El ipilimumab. B) La fotemustina. C) La combinación de ambos. D) Depende de la ausencia o presencia de metástasis cerebrales al momento de indicar el tratamiento.
5	¿Cuál de los siguientes abordajes podría reducir la frecuencia de neuropatía en los enfermos tratados con oxaliplatino?	A) La infusión de calcio. B) La infusión de magnesio. C) La infusión de calcio y magnesio. D) Depende de la dosis planificada de oxaliplatino.
6	¿Cuál es el pronóstico del carcinoma con primario desconocido en la mayor parte de los pacientes?	A) La supervivencia es muy elevada a corto y a largo plazo. B) La mayor parte de los pacientes se caracteriza por escasas metástasis. C) El pronóstico es malo, con rápida diseminación de la enfermedad. D) La evolución varía en función de la etiología mesenquimática.

Respuestas correctas

Trabajos Distinguidos Oncología 22 (2013) 25-26

TD N°	Respuesta	Fundamento	Opción
1	El exceso de peso corporal aumenta el riesgo de cáncer hepático en hombres y mujeres.	El exceso de peso corporal aumenta el riesgo de cáncer hepático en hombres y mujeres, independientemente de la localización geográfica, el consumo de alcohol, la presencia de diabetes o la infección por virus de hepatitis B o C.	A
2	La disposición es similar a la informada en mujeres jóvenes.	Las mujeres jóvenes y las de mayor edad presentan una disposición similar a participar en ensayos clínicos de tratamiento del cáncer de mama; sin embargo, los médicos tratantes aún se caracterizan por una menor probabilidad de ofrecer la participación en estos protocolos a las pacientes añosas.	A
3	La ausencia de tumor residual luego de la cirugía.	La ausencia de tumor residual es el objetivo terapéutico esencial, independientemente del abordaje quirúrgico elegido.	A
4	La combinación de ambos.	La terapia combinada con ipilimumab y fotemustina se asocia con eficacia clínica y un perfil aceptable de toxicidad en los enfermos con melanoma avanzado, incluso en aquellos con metástasis cerebrales.	C
5	Depende de la dosis planificada de oxaliplatino.	La profilaxis con calcio y magnesio podría ser útil para evitar la neurotoxicidad asociada con el tratamiento con oxaliplatino.	D
6	El pronóstico es malo, con rápida diseminación de la enfermedad.	Se reconoce que cerca del 15% de los pacientes con carcinoma con primario desconocido presentan una evolución favorable, con recomendaciones específicas de tratamiento que pueden relacionarse con mejor pronóstico. Sin embargo, la mayor parte de los enfermos se caracteriza por la presencia de múltiples metástasis, con diseminación temprana y mal pronóstico.	C