

Colección

# Trabajos Distinguidos

Serie **Oncología**

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

Volumen 22, Número 5, Septiembre 2013

Dirección, Comité de expertos, Fuentes científicas ..... 3

### Artículos distinguidos

- A - Resonancia magnética con angiogénesis y espectroscopia frente a biopsia antes de la prostatectomía radical**  
Eduardo Moran Pascual, SIIC ..... 4

### Informes seleccionados

#### Reseñas seleccionadas

- 1 - La Terapia Neoadyuvante en el Cáncer de Mama no se Asocia con Beneficios sobre la Supervivencia Global o los Índices de Mastectomía en la Práctica Clínica Diaria. Estudio Poblacional con una Mediana de Seguimiento de 11 Años con Controles Comparables**  
Le Ray I, Dabakuyo S, Bonnetain F y col.  
European Journal of Cancer  
48(15):2300-2010, Oct 2012 ..... 8

- 2 - Preservación de la Fertilidad en Pacientes con Cáncer: Una Actualización de las Normas de Práctica Clínica de la American Society of Clinical Oncology**  
Loren A, Mangu P, Oktay K y col.  
Journal of Clinical Oncology  
31(19):2500-2510, Jul 2013 ..... 10

- 3 - El Factor de Crecimiento 1 Similar a la Insulina se Asocia con la Regulación de la Producción de Hormona Luteinizante en Pacientes con Carcinoma de Próstata Localizado que Reciben Terapia de Privación Androgénica con Análogos de la Hormona Liberadora de Gonadotropina**  
Hara N, Takizawa I, Takahashi K y col.  
European Journal of Cancer 30(5):596-601, Sep 2012 ..... 12

- 4 - Consecuencias del Hipotiroidismo Inducido por el Sunitinib sobre la Supervivencia Libre de Progresión en Pacientes con Cáncer de Células Renales Metastásico: Estudio Prospectivo en un Único Centro**  
Baldazzi V, Tassi R, Mazzanti R y col.  
European Journal of Cancer 30(5):704-710, Sep 2012 ..... 14

- 5 - Suplementos de Calcio y Vitamina D durante la Terapia de Privación de Andrógenos para el Cáncer de Próstata: Revisión Crítica**  
Datta M, Schwartz G  
Oncologist 17(9):1771-1779, 2012 ..... 16

### Novedades seleccionadas

- 6 - Advierten acerca de la Importancia de Evaluar la Salud Oral de los Pacientes Oncológicos**  
Hjermstad M, Bergenmar M, Herlofson B y col.  
European Journal of Cancer  
48(14):2203-2211, Sep 2012 ..... 20
- 7 - Prueban la Sinergia entre Sunitinib y BCG para el Tratamiento del Carcinoma de Vejiga**  
Ping S, Wu C, Yu D  
Urologic Oncology 30(5):652-659, Sep 2012 ..... 21
- 8 - La Gliomatosis Leptomeningea es una Complicación Grave de la Neurofibromatosis Tipo 1**  
Arkadir D, Fellig Y, Lossos A y col.  
Journal of Clinical Oncology  
30(27):269-270, Sep 2012 ..... 22

Más Novedades seleccionadas ..... 22-27  
Contacto directo ..... 28  
Autoevaluaciones de lectura, Respuestas correctas ..... 29-30

### Conexiones Temáticas

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

Especialidades	Artículos, números
Anatomía Patológica	1, 5, 7-11
Atención Primaria	2, 5
Bioquímica	4, 5, 10
Cardiología	5
Cirugía	1, 7, 11
Diagnóstico por Imágenes	A, 8, 10
Diagnóstico por Laboratorio	3, 4, 10
Educación Médica	1
Endocrinología y Metabolismo	1, 3-5, 10
Epidemiología	A, 1, 4, 5
Farmacología	4, 5, 7, 9, 10, 12
Gastroenterología	9
Genética Humana	8
Geriatría	1, 4, 5, 10, 11
Medicina Familiar	2, 5
Medicina Farmacéutica	4, 9, 10
Medicina Interna	1, 2, 4, 5
Medicina Reproductiva	2
Nefrología y Medio Interno	4, 5
Neurocirugía	8
Neurología	8
Obstetricia y Ginecología	1, 2, 10-12
Odontología	6
Osteoporosis y Osteopatías Médicas	5
Pediatría	2
Salud Mental	6
Salud Pública	1
Urología	2, 3, 5, 7, 9





Sociedad Iberoamericana  
de Información Científica

**Rafael Bernal Castro**  
Presidente

**Rosa María Hermitte**  
Directora

Programa SIIC de Educación  
Médica Continuada (PEMC-SIIC)

### Consejo Superior (PEMC-SIIC)

Eliás N. Abdala, Miguel Allevato, Arturo Arrighi, Michel Batlouni, Pablo Bazerque, Alfredo Buzzi<sup>1</sup>, Rafael Castro del Olmo, Marcelo Corti, Carlos Crespo, Reinaldo Chacón, Juan C. Chachques, Blanca Diez, Bernardo Dosoretz, Ricardo Drut, Juan Enrique Duhart, Miguel Falasco, Germán Falke, Juan Gagliardi, J.G. de la Garza, Estela Giménez, Vicente Gutiérrez Maxwell, Alfredo Hirschon Prado, Rafael Hurtado, León Jaimovich, Miguel A. Largaia, Antonio Lorusso, Néstor P. Marchant, Olindo Martino, Carlos Mautalén, Pablo Mazure<sup>2</sup>, José María Méndez Ribas, Alberto Monchablón Espinoza, Oscar Morelli, Amelia Musacchio de Zan, Roberto Nicholson, Domingo Palmero, Omar J. Palmieri, Rodolfo Sergio Pasqualini, Eduardo Pro, María Esther Río de Gómez del Río, Guillermo Roccatagliata, Gonzalo Rubio, Ariel Sánchez, Amado Saúl, Elsa Segura, Fernando Silberman, Artun Tchoulajman, Norberto Terragno, Roberto Tozzini, Marcelo Trivi, Máximo Valentiniuzzi, Eduardo Vega, Alberto M. Woscoff, Roberto Yunes, Ezio Zuffardi.

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

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

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

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

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

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

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

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

Información adicional en  
[www.siic.salud.com](http://www.siic.salud.com)

Artículo completo en  
[www.siic.info](http://www.siic.info)

Colección

Trabajos Distinguidos

Serie

Oncología

Código Respuesta Rápida  
(Quick Response Code, QR)



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

### Director Científico

Daniel Lewi

### Comité de expertos

(en actualización)

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

### Fuentes científicas

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

### *NMR with angiogenesis and spectroscopy versus biopsy previous to radical prostatectomy*

Eduardo Moran Pascual  
Médico, Hospital Universitario La Ribera, Alzira, España

Vicente Belloch, Médico, Hospital Universitario La Ribera, Alzira, España

José Luis Ruiz, Médico, Hospital Universitario La Ribera, Alzira, España

César Donoso Vera, Médico, Hospital Universitario La Ribera, Alzira, España

Francisco Boronat Tormo, Médico, Hospital Universitario La Ribera, Alzira, España

Acceda a este artículo en  
siicsalud

Código Respuesta Rápida  
(Quick Response Code, QR)



Recepción: 11/8/2013 - Aprobación: 13/9/2013  
Enviar correspondencia a: Eduardo Moran,  
Hospital Universitario La Ribera, 46600, Alzira,  
España  
edumoran@comv.es

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

#### Abstract

**Objective:** To assess the efficacy of MRI with angiogenesis/spectroscopy against a biopsy and Partin tables in the diagnosis of unilaterality, the tumour staging and the biological grade of prostate cancer (PrCa) prior to radical prostatectomy. **Material and method:** A prospective study on 43 PrCa diagnosed by means of prostate biopsy (PB). After at least 8 weeks of PB, a morphological study using a pelvis MRI was carried out on all patients, independently of the biopsy report. This was later completed with the spectroscopy study and the administration of the paramagnetic contrast for the angiogenesis study. The findings of the three techniques were compared with the prostatectomy specimen. The sensitivity, specificity, positive/negative predictive values were recorded. To compare the diagnostic efficacy of the three techniques, the positive likelihood ratio (LR) was obtained, which indicates greater diagnostic efficacy at higher values. Results: The patients' average age and PSA scores were  $64.4 \pm 6.8$  years and  $8.4 \pm 4.2$  ng/ml. PB was a better test to predict unilaterality/bilaterality versus MRI angiogenesis/spectroscopy (1.51 vs. 1.4). Also in predicting biological grade prostate biopsy had a higher LR than MRI angiogenesis/spectroscopy (4.5 vs. 3). These differences were less significant in predicting local stage (3.6 vs. 3). **Conclusions:** The information provided by the spectroscopy/angiogenesis improved the information derived from the pelvis MRI, although the biopsy and Partin tables continue to be the best way for the diagnosis and staging of PrCa.

**Key words:** spectroscopy, angiogenesis, resonance, prostate cancer

#### Resumen

**Objetivo:** Evaluar la eficacia de la resonancia magnética nuclear (RNM) con angiogénesis/espectroscopia frente a la biopsia y tablas de Partin para el diagnóstico de unilateralidad, estadiaje tumoral y grado del cáncer de próstata (CaP) antes de la prostatectomía radical. **Material y métodos:** Se realizó un estudio prospectivo sobre 43 pacientes diagnosticados con CaP mediante biopsia transrectal. Tras al menos 8 semanas, a todos los pacientes se les realizó un estudio morfológico con RNM pélvica de forma cegada al informe de la biopsia. Se completó con estudio espectroscópico y angiogénico. Los hallazgos de las tres técnicas se compararon con los correspondientes en la pieza de prostatectomía. Se obtuvieron la sensibilidad, la especificidad y los valores predictivos positivo/negativo para la lateralidad, la estadificación local y el grado biológico. Para comparar la eficacia diagnóstica entre ellas se obtuvo el cociente de probabilidad positivo (CP). **Resultados:** Los promedios de la edad y el antígeno prostático específico (PSA) de los pacientes fueron  $64.4 \pm 6.8$  años y  $8.4 \pm 4.2$  ng/ml, respectivamente. El grado de Gleason de la pieza fue:  $\leq 6$  en 8 pacientes (18.6%), 7 (3 4) en 17 (39.5%), 7 (4 3) en 7 (16.3%) y  $\geq 8$  en 11 (25.6%). El 41.9% (18 pacientes) presentó un grado de Gleason alto (7 (4 3) o  $> 8$ ). Los estadios patológicos más frecuentes fueron: pT2b, en 18 pacientes (41.9%) y pT3a, en 8 pacientes (18.6%). **Conclusiones:** Aunque se trata de una serie corta, la información aportada por la espectroscopia/angiogénesis mejora la derivada de la RNM pélvica, aunque la biopsia y tablas de Partin actualmente continúan siendo el mejor método para el diagnóstico y estadificación del CaP.

**Palabras clave:** angiogénesis, espectroscopia, resonancia, cáncer de próstata

Se estima que el cáncer de próstata (CaP) es el cáncer no cutáneo más frecuente y la segunda causa de mortalidad oncológica en varones en EE.UU.<sup>1</sup> Los factores pronósticos más importantes son: el estadio TNM, el grado de Gleason, los márgenes quirúrgicos, el antígeno prostático específico (PSA) y la velocidad del PSA preoperatorio.

El método diagnóstico previo al tratamiento más empleado es la biopsia transrectal aleatoria ecodirigida. No obstante, sabemos que la biopsia puede infrasubestimar o sobreestimar el grado de Gleason con respecto a la pieza de prostatectomía (9% al 26% y 18% al 22%, respectivamente).<sup>2,3</sup> Esta infraestimación del estadio ha de-

mostrado tener repercusiones en un peor pronóstico.<sup>4</sup> En cuanto a la detección de lesiones tumorales, está descrita una detección en torno del 20% al 50%. Con las mejoras técnicas, se ha descrito una capacidad diagnóstica del 61.6%.<sup>5</sup> La unilateralidad/bilateralidad tumoral se ha relacionado con el volumen tumoral y la extensión extracapsular,<sup>5,7</sup> aunque éste es un tema controvertido en la bibliografía.<sup>8</sup> De hecho, en un trabajo reciente se demostró cómo las glándulas de mayor tamaño se relacionaban con cánceres de grado más bajo y con menor tasa de multifocalidad.<sup>9</sup> No obstante, un 66% a 69% de los pacientes con compromiso unilateral en la biopsia presentan compromiso bilateral en la pieza de prostatectomía.

Actualmente, la resonancia magnética nuclear (RMN) es la mejor técnica para la estadificación local del CaP, aunque su precisión oscila entre el 64% y el 91%.<sup>10,11</sup> Para mejorar estas cifras se ha implementado la RMN con espectroscopia que permite evaluar las características metabólicas del tumor.<sup>12</sup> También, el estudio con angiogénesis ha demostrado su utilidad en la estadificación del CaP. Se fundamenta en la presencia de una mayor actividad vascular en la región tumoral. La administración de un contraste paramagnético (gadolinio) produce una captación y lavado precoces en la zona tumoral.

Los objetivos de nuestro estudio han sido evaluar si la RMN con espectroscopia y angiogénesis aporta mayor eficacia diagnóstica que la RMN tradicional, y si esta información es superior a la de la biopsia. También se ha evaluado la capacidad predictiva de la RMN con espectroscopia y angiogénesis en relación con el estadije, en comparación con las tablas de Partin.

Es decir, se buscó evaluar la eficacia de la RMN con angiogénesis/espectroscopia frente a la biopsia y las tablas de Partin para el diagnóstico de unilateralidad, el estadije tumoral y el grado biológico del CaP previo a la prostatectomía radical.

## Material y métodos

Se realizó un estudio prospectivo sobre 43 pacientes diagnosticados con CaP mediante biopsia transrectal ecodirigida según un esquema estandarizado. Tras al menos 8 semanas, a todos los pacientes se les efectuó un estudio morfológico con RMN pelviana de forma ciega al informe de la biopsia. Posteriormente, se completó con estudio espectroscópico y administración de contraste paramagnético para el estudio angiogénico. Los hallazgos de las tres técnicas se compararon con los correspondientes en la pieza de prostatectomía. Se obtuvieron la sensibilidad, la especificidad y los valores predictivos positivo y negativo de las muestras para la localización intraglandular, la estadificación local y el grado biológico. Para comparar la eficacia diagnóstica entre ellas se obtuvo el cociente de probabilidad positivo (CP) que, a mayor valor, indica mayor eficacia diagnóstica.

## Resultados

La edad y el antígeno prostático específico (PSA) promedio de los pacientes fueron  $64.4 \pm 6.8$  años y  $8.4 \pm 4.2$  ng/ml, respectivamente. El grado de Gleason de la pieza fue  $\leq 6$  en 8 pacientes (18.6%), 7 (3 4) en 17 (39.5%), 7 (4 3) en 7 (16.3%) y  $\geq 8$  en 11 (25.6%). El 41.9% (18 sujetos) presentaron un puntaje de Gleason de alto grado (7 (4 3) o  $\geq 8$ ). Los estadios patológicos más frecuentes fueron: pT2b en 18 pacientes (41.9%) y pT3a en 8 enfermos (18.6%). El rendimiento diagnóstico se observa en la Tabla 1.

Tabla 1. Rendimiento diagnóstico.

Unilateralidad/bilateralidad	CP
Bx Próstata	1.51
RMN	1.36
RMN angiogénesis/espectroscopia	1.4
Grado biológico	CP
Bx Próstata	4.5
RMN	2.1
RMN angiogénesis/espectroscopia	3
Localizado/Localmente avanzado	CP
Tablas de Partin	3.6
RMN	1.8
RMN angiogénesis/espectroscopia	3

CP: cociente de probabilidad positivo; RMN: resonancia magnética nuclear.

La angiogénesis/espectroscopia mejora el rendimiento de la RMN, principalmente en la evaluación del estadije local y el grado biológico.

## Discusión

Nuestro trabajo evalúa la rentabilidad diagnóstica de tres métodos de estadificación con el objeto de establecer qué método es el que ofrece una mayor exactitud en el diagnóstico, con el fin de seleccionar la mejor estrategia terapéutica.

Los objetivos de la estadificación del CaP son principalmente dos: establecer el pronóstico y seleccionar el mejor tratamiento según la estimación de la extensión del tumor.

Actualmente, la extensión tumoral se evalúa mediante tacto rectal, PSA, biopsia prostática, técnicas de imagen (tomografía computarizada, RMN) y nomogramas (tablas de Partin).

En nuestro estudio comparamos las diferentes técnicas desde tres puntos de vista: lateralidad, grado biológico, confinado al órgano/localmente avanzado.

Con mayor o menor repercusión pronóstica, se ha demostrado que la biopsia no es una buena técnica para caracterizar la localización tumoral. Así, Gregory y cols.<sup>13</sup> encuentran que un 66% de los pacientes con biopsia positiva unilateral presentó compromiso bilateral en la pieza de prostatectomía. No obstante, en su estudio se realizaron biopsias sextantes en vez de con 10 a 12 cilindros, lo que le resta fiabilidad.

En nuestro trabajo, realizado con este esquema ampliado de biopsias, hemos encontrado una sensibilidad y especificidad bajas (56% y 63%, respectivamente), con un valor predictivo negativo del 33%. Es decir, que ante un compromiso unilateral en la biopsia, hasta en un 67% de los casos es bilateral en la pieza de prostatectomía. Estos datos son similares a los de Gregory y cols.<sup>13</sup> por lo que podría sugerirse que el aumento del número de cilindros no mejora la capacidad de la biopsia para la localización tumoral.

En este aspecto, tanto la RMN pelviana como la RMN asociada con espectroscopia y angiogénesis mantuvieron una sensibilidad y especificidad similares a las de la biopsia. La adición de espectroscopia y angiogénesis mejoró el rendimiento diagnóstico de la RMN pelviana, pero no alcanzó el adquirido mediante la biopsia prostática (1.4 frente a 1.51, en el mismo orden). La ayuda principalmente de la angiogénesis con detección de áreas hiper vascularizadas podría ser la causa de la mejora en la sensibilidad y la especificidad respecto de la RMN pelviana.

No obstante, la mejoría en el rendimiento está dada por la suma de las técnicas, tal como defienden Fütterer y cols.<sup>14</sup> En este trabajo, la sensibilidad y la especificidad de la RMN, la angiogénesis y la espectroscopia para la localización del tumor fue del 68%, 91% y 80%, en orden respectivo. Esta gran diferencia en comparación con nuestros datos puede deberse porque en el trabajo de Fütterer y cols.<sup>14</sup> se evaluó únicamente la detección del cáncer y no su localización intraglandular. En nuestro trabajo, la tasa de detección de lesiones sugestivas de tumor fue del 62%, 84% y 82% para la RMN, la angiogénesis y la espectroscopia, similar a los valores descritos en la bibliografía.

Con respecto a la lateralidad, algunos trabajos sugieren que el compromiso unilateral o bilateral del CaP puede estar relacionado con el volumen tumoral y con el estadio patológico. Grossklaus y cols.<sup>6</sup> demostraron que el número de cilindros positivos y su lateralidad están en relación con el volumen tumoral, aunque éste no parece afectar al riesgo de extensión extracapsular. Por el contrario, Obek y cols.<sup>7</sup> sugieren que la bilateralidad puede ser un dato útil en la estadificación del CaP.

El segundo aspecto que se valora en nuestro trabajo es el grado biológico. En este sentido, la sensibilidad y la especificidad de la biopsia en nuestro servicio son del 72% y 84%, respectivamente. Esto se traduce en que en un 28% de los casos, la clasificación como bajo o alto grado que realizamos en función de los resultados de la biopsia no es correcta. Nuestros datos son congruentes con los de la bibliografía,<sup>2,15,16</sup> aunque existen trabajos cuyas tasas de concordancia son mucho menores, cercanas al 50%.<sup>17</sup>

La RMN y principalmente la espectroscopia son capaces de definir el perfil metabólico del tumor y con ello su agresividad, para poder clasificarlo como de alto o bajo grado.<sup>18</sup> De hecho, un trabajo retrospectivo concluyó que la incorporación de la espectroscopia a los nomogramas clínicos previos mejoraba el área bajo la curva para la caracterización de tumores insignificantes (volumen menor de 0.5 ml y ausencia de puntaje de Gleason 4 o 5 en la muestra de biopsia).<sup>19</sup> También, Baker y cols.<sup>20</sup> describieron una sensibilidad y especificidad del 92% y 99%, en este orden, para predecir el puntaje de Gleason < 7, = 7 o > 7. Otro trabajo reciente de Zakian y cols.<sup>16</sup> mostró un área bajo la curva de 0.80. En dicha investigación, la sensibilidad fue mayor para pacientes con puntaje de Gleason > 7 (86.7%) que para aquellos con puntaje < 7 (44.4%).

En nuestro estudio, la adición de la espectroscopia y al angiogénesis mejoró sensiblemente el rendimiento de la RMN (CP: 2.1 frente a 3). La sensibilidad y especificidad fueron del 69% y 77%, respectivamente. Estos datos son similares, aunque ligeramente menores, que los publicados por Gazi y cols.,<sup>21</sup> quienes encontraron una mejor sensibilidad y especificidad de la técnica para los puntajes de Gleason de 7, con un 78% y 81%, respectivamente.

Sin embargo, otros estudios han mostrado una mayor especificidad para el diagnóstico de CaP de bajo grado, como los publicados en un metanálisis de 2009<sup>22</sup> sobre 16 trabajos en los que se encontró que la RMN con espectroscopia tenía una sensibilidad y especificidad para detectar los cánceres de bajo o alto grado del 58% frente al 74% y del 91% frente al 78%. Llama la atención, al cotejarlos con nuestros resultados, la mayor especificidad para el diagnóstico de los cánceres de bajo grado.

Cuando comparamos los resultados de la biopsia con los de la RMN con espectroscopia y angiogénesis, verificamos una menor sensibilidad y especificidad para las técnicas de imagen. En este sentido, la biopsia es superior ya que se trata de una técnica que evalúa de forma directa la actividad celular, mientras que las técnicas de imagen se basan en métodos indirectos como la captación de contraste o las variaciones en concentraciones de metabolitos.

También se ha evaluado la capacidad de la RMN para predecir el estadije local frente a los nomogramas de Partin. En nuestro trabajo, éste es el aspecto en el que más beneficio hemos encontrado con la combinación de espectroscopia y angiogénesis, con una sensibilidad incluso superior a las tablas de Partin (69% frente a 61%), aunque con menor especificidad (77% frente a 83%) y un menor CP (3 frente a 3.6).

La RMN presenta una gran variabilidad en cuanto a la sensibilidad para la detección de extensión extracapsular (EEC), entre el 13% y el 95% y entre el 25% y el 71% para la invasión de vesículas seminales.<sup>23,24</sup> Novis y cols.<sup>25</sup> evaluaron la sensibilidad y la especificidad de la ecografía transrectal y la RMN para evaluar la EEC. Encontraron que, para la RMN, los valores fueron del 50% y 77%, respectivamente, aunque lamentablemente no incluyen la espectroscopia y la angiogénesis en su análisis.

Fütterer y cols.<sup>14</sup> sí evaluaron la eficacia diagnóstica de la RMN con angiogénesis para distinguir entre T2 y T3 frente a la RMN. En su estudio encontraron hasta un 74% de sensibilidad y un 94% de especificidad, lo que representa una mejora de los resultados obtenidos con la RMN pelviana. Sin embargo, estos datos se contraponen a los de Jager y cols.,<sup>10</sup> los cuales no encontraron un beneficio al aplicar esta técnica.

Aunque probablemente nuestra mayor limitación es el tamaño de la muestra, que puede haber disminuido la potencia del estudio, tuvimos algunos resultados similares a los descritos en otros trabajos con un mayor tamaño de muestra.

## Conclusiones

Aunque se trata de una serie corta, la información aportada por la espectroscopia/angiogénesis mejora la información derivada de la RMN pelviana, si bien la biopsia y las tablas de Partin actualmente continúan siendo el mejor método para el diagnóstico y estadificación del CaP.

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 57 especialidades. Los directores científicos de SIIC seleccionan los temas y las lecturas recomendadas para cada una de las evaluaciones.

#### ¿En qué pilares se basa el urólogo para decidir el tipo de tratamiento necesario en un paciente con cáncer de próstata?

A, Antígeno prostático específico (PSA); B, PSA y tacto rectal; C, PSA, tacto rectal y resultados de la biopsia; D, PSA, tacto rectal y resultados de biopsia más técnicas de imagen de forma complementaria.

Verifique su respuesta en: [www.siicsalud.com/dato/evaluaciones.php/137820](http://www.siicsalud.com/dato/evaluaciones.php/137820).

**Cómo citar este artículo:** Moran Pascual E, Donoso Vera C, Belloch V, Ruiz JL, Boronat Tormo F. Resonancia magnética con angiogénesis y espectroscopia frente a biopsia antes de la prostatectomía radical. *Trabajos Distinguidos Oncología* 22(5):4-7, Sep 2013

**How to cite this article:** Moran Pascual E, Donoso Vera C, Belloch V, Ruiz JL, Boronat Tormo F. NMR with angiogenesis and spectroscopy versus biopsy previous to radical prostatectomy. *Trabajos Distinguidos Oncología* 22(5):4-7, Sep 2013

*Los autores no manifiestan conflictos de interés.*

**Bibliografía**

1. Parkin DM, Bray FI, Devesa SS. Cancer burden in year 2000: The global picture. *Eur J Cancer* 37(Suppl.):S4-66, 2001.
2. Smith EB, Frierson HF Jr, Mills SE, Boyd JC, Theodorescu D. Gleason scores of prostate biopsy and radical prostatectomy specimens over the past 10 years: is there evidence for systematic upgrading? *Cancer* 94:2282-2287, 2002.
3. Moussa AS, Li J, Soriano M, Klein EA, Dong F, Jones JS. Prostate biopsy clinical and pathological variables that predict significant grading changes in patients with intermediate and high grade prostate cancer. *BJU Int* 103:43-48, 2009.
4. Yoo C, Oh C, Cho J, et al. Clinical Significance of a Large Difference u2265 2 points between Biopsy and Post-prostatectomy Pathological Gleason Scores in Patients with Prostate Cancer. *J Korean Med Sci* 26:507-512, 2011.
5. Gomez-Ferrer A, Arlandis S. Analisis de imagen asistido o ordendor en ecografia transrectal de prostata. *Actas Urol Esp* 35:404-413, 2011.
6. Grossklau DJ, Coffey CS, Shappell SB, et al. Prediction of tumour volumen and pathological stage in radical prostatectomy specimens is not improved by taking more prostate needle-biopsy cores. *BJU Int* 88:722-726, 2001.
7. Obek C, Louis P, Civantos F, et al. Comparison of digital rectal examination and biopsy results with the radical prostatectomy specimen. *J Urol* 161:494-498, 1999.
8. Gohji K, Okamoto M, Takenaka A, et al. Predicting the extent of prostate cancer using the combination of systematic biopsy and serum prostate-specific antigen in Japanese men. *BJU Int* 83:39-42, 1999.
9. González-Enguita C, Fernández-Aceñero MJ, García-Cardoso JV, López-Pérez L, Manzarbeitia F, Vela-Navarrete R. Relación entre el volumen de la glándula prostática y algunos marcadores histológicos de malignidad. *Actas Urol Esp* 36:86-90, 2012.
10. Jager GJ, Severens JL, Thronbury JR, et al. Prostate cancer staging: Should MR Imaging be used? A decision analytic approach. *Radiology* 215:445-451, 2000.
11. Rorvik J, Halvorsen OJ, Albrektsen G, et al. MRI with an endorectal coil for staging of clinically localized prostate cancer prior to radical prostatectomy. *Eur Radiol* 9:29-34, 1999.
12. Scheidler J, Hricak H, Vigneron DB, et al. Prostate cancer: localization with three-dimensional proton MR spectroscopic Imaging- clinicopathologic study. *Radiology* 213:473-480, 1999.
13. Gregori A, Vieweg J, Dahm P, et al. Comparison of ultrasound-guided biopsias and prostatectomy specimens: Predictive accuracy of Gleason score and tumour site. *Urol int* 66:66-71, 2001.
14. Fütterer J, Engelbrecht M, Huisman H, et al. Staging Prostate Cancer with Dynamic Contrast-enhanced Endorectal MR Imaging prior to Radical Prostatectomy: Experienced versus Less Experienced Readers. *Radiology* 237:541-549, 2005.
15. Köksal IT, Ozcan F, Kadioglu TC, Esen T, Kiliçaslan I, Tunç M. Discrepancy between Gleason scores of biopsy and radical prostatectomy specimens. *Eur Urol* 37:670-674, 2000.
16. Zakian K, Sircar K, Hricak H, et al. Correlation of Proton MR Spectroscopic Imaging with Gleason Score Based on Step-Section Pathologic Analysis after Radical Prostatectomy. *Radiology* 234:804-814, 2005.
17. Latouf JB, Saad F. Gleason score on biopsy: is it reliable for predicting the final grade on pathology? *BJU Int* 90:694-699, 2001.
18. Zakian KL, Sircar K, Hricak H, et al. Correlation of proton MR spectroscopic Imaging with Gleason score based on step-section pathologic analysis after radical prostatectomy. *Radiology* 234:804-814, 2005.
19. Shukla-Dave A, Hricak H, Kattan MW, et al. The utility of magnetic resonance imaging and spectroscopy for predicting insignificant prostate cancer: an initial analysis. *BJU Int* 99:786-793, 2007.
20. Baker MJ, Gazi E, Broen MD, et al. FTIR-based spectroscopic analysis in the identification of clinically aggressive prostate cancer. *British Journal of Cancer* 99:1859-1866, 2008.
21. Gazi E, Baker M, Dwyer J, et al. A correlation of FTIR spectra derived from prostate cancer biopsias with Gleason grade and tumour stage. *Eur Urol* 50:750-761, 2006.
22. Umbegri M, Bachmann L, Held U, et al. Combined magnetic resonance imaging and magnetic resonance spectroscopy imaging in the diagnosis of prostate cancer: systematic review and meta-analysis. *Eur Urol* 55:575-591, 2009.
23. Cornud F, Bellin MF, Portalez D. IRM et bilan d'extension du cancer de la prostate. *J Radiol* 87:228-245, 2006.
24. Rouviere O, Hartman RP, Lyon D, et al. Prostate RM Imaging at high field strenght: evolution or revolution? *Eur Radiol* 16:276-284, 2006.
25. Novis M, Baroni R, Mendes L, et al. Clinically low-risk prostate cancer: evaluation with transrectal doppler ultrasound and functional magnetic resonance Imaging. *Clinics* 66(1):27-34, 2011.

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

## 1 - La Terapia Neoadyuvante en el Cáncer de Mama no se Asocia con Beneficios sobre la Supervivencia Global o los Índices de Mastectomía en la Práctica Clínica Diaria. Estudio Poblacional con una Mediana de Seguimiento de 11 Años con Controles Comparables

Le Ray I, Dabakuyo S, Bonnetain F y colaboradores

Centre Georges Francois Leclerc, Dijon, Francia

[Neoadjuvant Therapy for Breast Cancer has no Benefits on Overall Survival or on the Mastectomy Rate in Routine Clinical Practice. A Population-Based Study with a Median Follow-up of 11 Years Using Propensity Score Matching]

European Journal of Cancer 48(15):2300-2310, Oct 2012

Los resultados de este estudio a largo plazo indican que la quimioterapia neoadyuvante no se asocia con ventajas particulares en términos de la supervivencia global o los índices de mastectomía en las pacientes con cáncer de mama.

Si bien en los últimos años es común que las pacientes con cáncer de mama localmente avanzado sean tratadas con quimioterapia neoadyuvante, los estudios aleatorizados no han demostrado que este abordaje se asocie con beneficios sobre la supervivencia global (SG) a largo plazo. Si bien algunos grupos refirieron índices más altos de cirugía conservadora de mama, otros encontraron índices más altos de recurrencia, entre las mujeres que recibieron quimioterapia neoadyuvante. El B-18 y el estudio de la European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC), sin embargo, han sido los únicos estudios con una mediana de seguimiento superior a los diez años; en dichas investigaciones, la quimioterapia neoadyuvante tampoco se asoció con ventajas particulares sobre la SG. En consecuencia, el verdadero papel de la quimioterapia neoadyuvante en este contexto aún no se ha definido.

Si bien los estudios epidemiológicos a largo plazo, realizados en el ámbito de la práctica diaria, podrían aportar información importante en este sentido, en este tipo de investigaciones no es posible comparar distintas modalidades de tratamiento, ya que las decisiones terapéuticas se basan en las características de las enfermas. Uno de los métodos para solucionar

este problema consiste en la comparación de enfermas semejantes en términos de las principales variables pronósticas mediante el puntaje de propensión (*propensity score* [PS]); de esta forma es posible alcanzar un buen equilibrio entre las variables analizadas en los distintos grupos de tratamiento. Con el PS, puede calcularse para cada enferma la probabilidad de recibir una determinada terapia. En el presente estudio retrospectivo y de población se utilizaron los datos aportados por el registro *Breast Cancer* de Cote-d'Or, Francia, para analizar las consecuencias de la quimioterapia neoadyuvante respecto de la quimioterapia adyuvante sobre la SG y los índices de mastectomía en pacientes con carcinoma de mama (CM) primario no metastásico. Uno de los principales objetivos de los análisis de sensibilidad fue determinar cuál es la metodología que permite lograr el mejor equilibrio de las variables entre los distintos grupos de tratamiento.

### Pacientes y métodos

A partir del registro mencionado se identificaron las pacientes con CM primario no metastásico invasivo, en estadio I a IIIA, diagnosticado de acuerdo con los criterios del *American Joint Committee on Cancer* (AJCC) entre 1982 y 2006. Todas las participantes tenían tumores pasibles de ser operados y todas eran aptas para la quimioterapia neoadyuvante. Los casos fueron las mujeres con CM sometidas a quimioterapia neoadyuvante, seguida de cirugía y radioterapia, en tanto que los controles fueron las pacientes aptas para quimioterapia neoadyuvante pero sometidas a cirugía, quimioterapia adyuvante y radioterapia. El procedimiento quirúrgico fue decidido por un equipo multidisciplinario; la quimioterapia neoadyuvante se indicó con el propósito intermedio de poder realizar cirugía conservadora de la mama. La quimioterapia consistió en antraciclina o taxanos por 3 a 6 ciclos.

Todas las participantes fueron sometidas a extirpación de los ganglios axilares para la estratificación adecuada. Las enfermas recibieron radioterapia de la pared torácica y algunas de ellas (según los resultados histopatológicos de los ganglios extirpados) también en la región axilar. Las enfermas con tumores que expresaban receptores hormonales recibieron tratamiento hormonal durante cinco años.

A partir de la base de datos se obtuvo información sobre la edad, el número de hijos, el estado menopáusico, el índice de masa corporal, el estadio tumoral (TNM), la expresión de receptores para estrógenos y progesterona y el grado de *Scarff Bloom*

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

and Richardson (SBR). También se tuvieron en cuenta el tipo de cirugía, la quimioterapia y la radioterapia.

El análisis estadístico primario se realizó con pruebas de la  $t$  (para la comparación de las variables continuas) y con pruebas de  $\chi^2$  al cuadrado o de Fisher (en el caso de las variables cualitativas). El criterio principal de valoración fue la SG, definida como el intervalo desde el momento del diagnóstico y el fallecimiento por cualquier causa. Los análisis de SG se realizaron inicialmente en la totalidad de la cohorte y, posteriormente, en subgrupos según el modelo de comparación aplicado. La mediana del seguimiento se calculó con el método inverso de Kaplan-Meier, en tanto que la supervivencia se estimó con curvas de Kaplan-Meier. Mediante modelos de Cox se conoció el efecto pronóstico independiente de la quimioterapia neoadyuvante.

Los análisis de sensibilidad con el PS se realizaron para confirmar que los resultados obtenidos en los primeros modelos no eran atribuibles a la falta de equilibrio entre las diversas covariables. Para ello se seleccionaron los parámetros clínicos y biológicos que determinaron la decisión de indicar quimioterapia neoadyuvante; mediante curvas ROC de eficacia diagnóstica se identificaron los mejores modelos para definir el PS. En los modelos logísticos finales multivariados se calculó el PS para cada paciente, es decir la probabilidad de tratamiento con quimioterapia neoadyuvante en cada enferma.

En los análisis apareados cada mujer que recibió quimioterapia neoadyuvante se comparó con una paciente con iguales características, tratada con quimioterapia adyuvante (cohorte con apareamiento exacto, CAE); en estos modelos se consideraron la edad (hasta 49 años inclusive, y 50 años en adelante) y el año al momento del diagnóstico (1999 o antes y 2000 [año en el que se introdujeron los taxanos] o con posterioridad). Finalmente, en cada una de las poblaciones se estimó la supervivencia, de la misma forma que en el análisis primario. Se incluyeron tres análisis de sensibilidad; en el primero se efectuó el ajuste por el tratamiento y el PS; en el segundo, se controló también por otras covariables no incluidas en el PS y en el último se consideró el PS en quintilos.

## Resultados

La muestra final para el presente estudio abarcó 1 578 enfermas con diagnóstico de CM entre 1982 y 2008; 174 de ellas recibieron quimioterapia neoadyuvante. La mediana del seguimiento fue de 11.1 años. El estadio T, las características de los ganglios axilares, la edad y el período de tratamiento difirieron entre ambos grupos; el grupo de quimioterapia neoadyuvante incluyó más pacientes con tumores avanzados.

En la totalidad de la población, la mediana de la SG fue de 19.6 años y 12.7 años en el grupo de quimioterapia adyuvante y de quimioterapia neoadyuvante, respectivamente; el índice de supervivencia a los 10 años fue de 70% en el primer caso y de 50% en el segundo ( $p = 0.77$ ). En los

modelos de Cox de variables únicas, la quimioterapia neoadyuvante se asoció significativamente con SG menos prolongada ( $p < 0.0001$ ); respecto de la quimioterapia adyuvante, el *hazard ratio* (HR) fue de 1.39 (IC del 95%: 1.06 a 1.81). En los modelos de Cox de variables múltiples, el efecto independiente de la quimioterapia neoadyuvante no fue significativo (HR = 1.08; intervalo de confianza [IC] del 95%: 0.77 a 1.51).

En los análisis basados en el PS de recibir quimioterapia neoadyuvante, el estadio T ( $p < 0.0001$ ), el estadio N ( $p < 0.0001$ ), la edad al momento del diagnóstico ( $p < 0.0001$ ) y el año del diagnóstico ( $p = 0.002$ ) determinaron la decisión de utilizar quimioterapia neoadyuvante. El valor de la prueba de Hosmer y Lemeshow no fue significativo ( $p = 0.06$ ) de modo tal que el modelo estuvo bien calibrado. Además, el área bajo la curva fue de 0.91.

Al analizar los PS se comprobó una superposición importante entre los grupos de tratamiento. La mayoría de las mujeres tratadas con quimioterapia adyuvante tuvo PS muy bajo (en el 77% estuvo por debajo de 10%). En estos casos, la decisión fue sencilla, ya que la quimioterapia neoadyuvante no está indicada.

La CAE incluyó 141 de las 174 pacientes tratadas con quimioterapia neoadyuvante (con controles exactamente comparables [CC1] y menos comparables [CC2]). En la CC1 ( $n = 135$  pares de pacientes) y CC2 ( $n = 140$  pares de enfermas), los modelos de variables únicas no identificaron efectos significativos de la quimioterapia neoadyuvante. En los casos con comparaciones exactas, la mediana de la SG fue de 13.6 años en el grupo de quimioterapia adyuvante y de 15.1 años en el grupo de quimioterapia neoadyuvante ( $p = 0.95$ ). En los modelos que consideraron el PS y el tratamiento tampoco se observaron diferencias sobre la SG (HR = 1.0); en los modelos finales, los resultados fueron esencialmente los mismos (HR = 0.95;  $p = 0.83$ ). Cuando se consideraron los quintilos del PS, el HR fue de 1.01. En la CC1, el HR fue de 1.33, en tanto que en la CC2, el HR fue de 1.11.

El índice de mastectomía en la totalidad de la cohorte fue de 22.1% en las enfermas sometidas a quimioterapia adyuvante y de 50% en las pacientes que recibieron quimioterapia neoadyuvante ( $p < 0.0001$ ). El *odds ratio* (OR) ajustado, asociado con la quimioterapia neoadyuvante, fue de 1.54. En los modelos de regresión con ajuste según los quintilos del PS, la quimioterapia neoadyuvante se asoció en forma independiente con una probabilidad más alta de mastectomía (OR de 1.61); se obtuvieron resultados similares en las distintas cohortes de comparación.

## Discusión

El presente trabajo en 1 578 enfermas con CM seguidas durante 11 años permitió determinar las consecuencias a largo plazo de la quimioterapia neoadyuvante sobre la SG y los índices de mastectomía. La quimioterapia neoadyuvante no se asoció con beneficios clínicos sobre la SG; en cambio, en coincidencia con los hallazgos de otros trabajos, el

grado SBR, el estadio T y N y el año del diagnóstico se vincularon con la SG. La quimioterapia neoadyuvante tampoco disminuyó los índices de mastectomía; más aun, estos tendieron a ser más altos en las enfermas que recibieron quimioterapia neoadyuvante.

Los análisis de sensibilidad en los cuales se aplicaron distintos abordajes de equiparación revelaron los mismos resultados, un fenómeno que sugiere que los resultados no fueron atribuibles a métodos de ajuste inadecuados o insuficientes. Aun así, añaden los autores, las limitaciones intrínsecas asociadas con otros factores de confusión no cuantificables y las disparidades terapéuticas deben ser tenidas en cuenta. Por el contrario, la utilización de los datos aportados por un amplio registro poblacional limitó la posibilidad de sesgo; en este sentido, el estudio podría representar la valoración de la quimioterapia neoadyuvante en todas las pacientes con CM operable, no metastásico, asistidas en el ámbito clínico. Las observaciones globales sugieren que la quimioterapia neoadyuvante no ofrece ventajas particulares en términos de la SG, tal como lo refirieron con anterioridad otros estudios (NSBAP B-18 y B-27, EORTC 10902 y un metanálisis previo). Cuando una determinada estrategia de terapia no mejora la SG, sus efectos sobre otros parámetros evolutivos deben ser evaluados. Sin embargo, en el presente trabajo, la quimioterapia neoadyuvante tampoco redujo el índice de mastectomías; los hallazgos podrían obedecer a la progresión tumoral en las enfermas que no responden satisfactoriamente al tratamiento o a la dificultad para localizar el tumor, luego de la quimioterapia neoadyuvante en aquellas pacientes que sí responden. Esta última situación, señalan los expertos, es habitual a pesar de la colocación previa de marcadores que ayudan a localizar el tumor.

La cirugía conservadora de mama es, sin duda, uno de los principales objetivos de la quimioterapia neoadyuvante ya que esta modalidad se asocia con mejor calidad de vida y bienestar psicológico.

El estudio también tuvo por finalidad determinar la mejor manera para crear y aplicar PS, como alternativas a los trabajos clínicos. De hecho, mediante este abordaje se podrían identificar las poblaciones comparables y analizar los efectos de la terapia en la práctica diaria. Sin embargo, sólo unos pocos marcadores clínicos altamente significativos ayudaron a predecir la decisión del profesional en términos del abordaje terapéutico. El PS para la decisión de indicar quimioterapia neoadyuvante sólo incluyó el estadio T y N, la edad y el año del diagnóstico, factores asociados con un buen poder de discriminación. En cambio, el grado SBR, el estado de los receptores hormonales y el IMC, si bien se asocian con valor predictivo pronóstico, no parecen afectar las decisiones del oncólogo en términos de la indicación de quimioterapia neoadyuvante. Los hallazgos en conjunto, concluyen

los expertos, sugieren la necesidad de considerar con precaución la indicación de quimioterapia neoadyuvante en la práctica diaria, en pacientes no seleccionadas.

 + Información adicional en [www.siicsalud.com/dato/resiic.php/133811](http://www.siicsalud.com/dato/resiic.php/133811)

## 2 - Preservación de la Fertilidad en Pacientes con Cáncer: Una Actualización de las Normas de Práctica Clínica de la American Society of Clinical Oncology

Loren A, Mangu P, Oktay K y colaboradores

New York Medical College, Valhalla, EE.UU.

[Fertility Preservation for Patients with Cancer: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline Update]

*Journal of Clinical Oncology* 31(19):2500-2510, Jul 2013

Se presenta la actualización de las normas de la American Society of Clinical Oncology de 2006 luego de la revisión de los resultados de una revisión sistemática de la bibliografía.

En 2006, la American Society of Clinical Oncology (ASCO) publicó sus normativas de práctica clínica sobre la preservación de la fertilidad en niños y adultos con cáncer, las cuales son actualizadas periódicamente por un subgrupo del panel de expertos que trabajó originalmente en ellas. A continuación se presenta la actualización de las normas de la ASCO luego de la revisión de los resultados de una revisión sistemática de la bibliografía.

### Métodos

El panel de expertos realizó una revisión sistemática de la bibliografía publicada entre marzo de 2006 y enero de 2013 mediante una búsqueda realizada en Medline y Cochrane Collaboration Library. El panel revisó las pruebas y actualizó las recomendaciones. Los artículos seleccionados para su inclusión en la revisión sistemática debieron cumplir los siguientes criterios: el análisis de la fertilidad como intervención y la información de los resultados como datos principales; la población estudiada consistió en pacientes con cáncer en quienes se habían programado o se hallaban recibiendo tratamientos oncológicos capaces de poner en riesgo la fertilidad. También se incluyeron los artículos introductorios o las revisiones de alta calidad.

### Resultados

Se encontraron 18 ensayos controlados y aleatorizados de reciente publicación, 6 revisiones sistemáticas, metanálisis o normas previas y docenas de revisiones narrativas, series de casos y estudios de casos y editoriales. La revisión bibliográfica demostró una escasez de ensayos grandes y aleatorizados y la mayoría de los datos provino de estudios de cohorte, series de casos, estudios clínicos no aleatorizados e informes de casos.

Los métodos de preservación de la fertilidad aun se aplican poco frecuentemente en los pacientes oncológicos, lo cual limita el conocimiento sobre el éxito de las diferentes intervenciones y los efectos sobre la salud a largo plazo en la descendencia. Poco se sabe sobre los efectos potencialmente positivos o negativos tanto físicos como psicológicos de la preservación de la fertilización. Además, hay poca información sobre el impacto emocional de la infertilidad o de la utilización de las diferentes opciones de preservación de la fertilidad en pacientes oncológicos de grupos raciales o socioeconómicamente diversos. Si bien las pruebas actuales indican la falta de eficacia de la supresión hormonal sobre la preservación de la fertilidad, es necesaria la realización de estudios que incluyan un gran número de pacientes para seguimiento y utilicen marcadores sensibles de reserva ovárica, como la hormona antimülleriana y el recuento de folículos antrales.

El panel de expertos promueve la realización de estudios bien diseñados que evalúen los métodos de preservación de la fertilidad en personas con cáncer y comparen la eficacia entre sí a fin de resolver estas cuestiones. Sin embargo, señala que los estudios controlados, aleatorizados y de tipo ciego, considerados como el método de referencia, pueden no ser prácticos en esta área de investigación. La ASCO considera que los ensayos clínicos son vitales para informar sobre las decisiones médicas y mejorar la atención, y que los pacientes deben tener una oportunidad para participar.

Luego de la revisión y el análisis de los datos disponibles publicados desde la aparición de la norma original en 2006, el panel de actualización concluyó que la nueva información no es suficiente como para realizar cambios sustanciales a las recomendaciones anteriores. Se realizaron ajustes menores para reflejar el progreso en el área de la fertilidad, con la incorporación de la criopreservación de ovocitos como una práctica estándar, cuando en las normas previas se consideraba como una técnica experimental.

La comunicación sobre el riesgo de infertilidad debe formar parte del proceso de planificación del tratamiento y debe llevarse a cabo por los profesionales involucrados (oncólogos clínicos, radiólogos, ginecólogos especialistas en oncología, urólogos, hematólogos, pediatras oncólogos y cirujanos). La discusión de la planificación del tratamiento debe incluir la consideración de las pruebas científicas, la evaluación de los potenciales riesgos y beneficios, el potencial reproductivo, la decisión anticipada de retrasar la maternidad y las preferencias de los pacientes. El panel alienta a los profesionales a establecer un diálogo abierto con los pacientes o los tutores de los niños que expresen un deseo en la preservación de la fertilidad; así como la derivación temprana, preferentemente antes del comienzo del tratamiento oncológico, al especialista en medicina reproductiva. También, debe realizarse una derivación a la consulta psicológica si el paciente presenta estrés relacionado con la potencial infertilidad.

Las pruebas actuales indican que las discusiones acerca de la fertilidad y la preservación de la fertilidad son de gran importancia para los pacientes oncológicos.

El tratamiento oncológico conlleva un riesgo para la fertilidad masculina. La comprensión de los efectos de los diferentes agentes antitumorales sobre la producción de esperma se modificó escasamente en los últimos siete años, desde la publicación de la norma original. El panel revisó la información reciente sobre la criopreservación de esperma, la supresión hormonal testicular y la criopreservación de tejido testicular. Las nuevas pruebas permiten concluir que la criopreservación de esperma es un método eficaz de preservación de la fertilidad en hombres con cáncer y el único método establecido. Por el contrario, la protección gonadal mediante terapia hormonal es ineficaz y no se recomienda. Otros métodos como la criopreservación de tejido testicular o espermatogonias, que no requiere la madurez sexual, con el objeto del reimplante futuro o el injerto de tejido testicular humano son experimentales; pero constituyen los únicos disponibles en varones prepúberes. Debe advertirse a los hombres del riesgo potencialmente elevado de daño genético en el esperma obtenido luego del inicio de la quimioterapia, ya que la integridad del ADN del esperma puede comprometerse aun después de una única sesión. Por ello, se recomienda enfáticamente la recolección del esperma antes del inicio del tratamiento.

La comprensión de los riesgos de amenorrea permanente en las mujeres sometidas a quimioterapia o radioterapia se modificó muy poco desde la publicación de la norma original. El panel revisó la bibliografía sobre la criopreservación de embriones y ovocitos con estimulación ovárica, la transposición ovárica, las opciones quirúrgicas, la supresión ovárica, la criopreservación de tejido ovárico y el trasplante. Las opciones de preservación de la fertilidad en las mujeres dependen de la edad, el diagnóstico, el tipo de tratamiento, la participación de la pareja y las preferencias de la paciente y la posibilidad de metástasis ováricas. Algunas de las intervenciones pueden acarrear una demora en el comienzo del tratamiento oncológico, por lo que se sugiere la derivación temprana al especialista en fertilidad para minimizar la demora. La criopreservación de embriones es un método bien establecido de preservación de la fertilidad. Otra opción actualmente establecida es la criopreservación de ovocitos, especialmente en las mujeres que no tienen pareja, no quieren recurrir a un banco de esperma para la obtención de embriones o tienen objeciones religiosas o éticas sobre la criopreservación de embriones. La criopreservación de ovocitos ya no se considera un procedimiento experimental, debido a que sus tasas de éxito mejoraron significativamente, y son similares a las de los ovocitos frescos, especialmente en las mujeres jóvenes. Actualmente se cuenta con protocolos de estimulación ovárica más flexibles para la recolección de los ovocitos, que pueden realizarse independientemente del día del ciclo menstrual, lo que minimiza la demora en comparación con los protocolos anteriores.

En las mujeres, la preservación de la fertilidad puede requerir dos a cuatro semanas para las técnicas establecidas. Hay datos insuficientes sobre la eficacia de los agonistas de GnRH y otros métodos de supresión ovárica en la preservación de la fertilidad. Con la información actual, el panel de actualización considera los agonistas de GnRH como un método ineficaz para la preservación de la fertilidad. Sin embargo, pueden tener otra utilidad como la inhibición de la menstruación en la quimioterapia intensiva para evitar las complicaciones como la menorragia. Estos fármacos causan efectos adversos como sofocos y pérdida de masa ósea. La criopreservación de tejido ovárico para el futuro trasplante no requiere estimulación ovárica o madurez sexual y es el único método disponible en las niñas. Sin embargo, se considera experimental y debe realizarse en centros con experiencia. La transposición ovárica es una técnica que puede utilizarse en los casos en los que se requiere irradiación pélvica; pero no siempre es exitosa debido a la dispersión de la radiación. En el cáncer de mama sensible a estrógenos y las neoplasias ginecológicas, con las intervenciones de preservación de la fertilidad existe el riesgo de recurrencia del cáncer por la estimulación ovárica. Los protocolos de estimulación ovárica que utilizan letrozol pueden disminuir el riesgo. Los estudios no indican un riesgo aumentado de recurrencia del cáncer luego de un embarazo.

Hay poca información sobre el impacto de las terapias biológicas sobre la fertilidad. Una excepción es el bevacizumab, ya que la *Food and Drug Administration* de los EE.UU. incluyó una advertencia en octubre de 2011 sobre el riesgo de insuficiencia ovárica. Se documentó insuficiencia ovárica en el 34% de las mujeres tratadas con un régimen que incluía bevacizumab para el cáncer colorrectal, en comparación con el 2% de las que no lo recibieron. Sólo una quinta parte de esas mujeres recuperaron la función ovárica.

No hay pruebas acerca de que los antecedentes de cáncer, la terapia contra el cáncer o las intervenciones sobre la fertilidad incrementen el riesgo de cáncer o de anomalías congénitas en la descendencia.

## Conclusión

El panel de expertos para la actualización de las normas recomienda informar a los pacientes sobre los potenciales riesgos de los tratamientos oncológicos sobre la fertilidad y las opciones disponibles para su preservación. La criopreservación de esperma, embriones y ovocitos se considera como parte de la práctica estándar de las técnicas de preservación de la fertilidad y está ampliamente disponible. Otros métodos de preservación de la fertilidad como la criopreservación del tejido testicular u ovárico, para su trasplante posterior, se consideran experimentales.

 Información adicional en [www.siicsalud.com/dato/resiic.php/138626](http://www.siicsalud.com/dato/resiic.php/138626)

## 3 - El Factor de Crecimiento 1 Similar a la Insulina se Asocia con la Regulación de la Producción de Hormona Luteinizante en Pacientes con Carcinoma de Próstata Localizado que Reciben Terapia de Privación Androgénica con Análogos de la Hormona Liberadora de Gonadotropina

Hara N, Takizawa I, Takahashi K y colaboradores

Niigata University, Niigata, Japón

*[Insulin-like Growth factor-1 is Associated with Regulation of the Luteinizing Hormone Production in Men Receiving Androgen Deprivation Therapy with Gonadotropin-Releasing Hormone Analogues for Localized Prostate Cancer]*

*European Journal of Cancer* 30(5):596-601, Sep 2012

*El presente estudio sugiere que el factor de crecimiento 1 similar a la insulina podría estimular la producción de hormona luteinizante, ya que los niveles plasmáticos de ambos mostraron una fuerte correlación tras la terapia de privación androgénica.*

La terapia de privación androgénica es la estrategia terapéutica principal para prevenir la recurrencia del carcinoma de próstata metastásico y no metastásico. Su uso ha sido asociado con efectos adversos tales como disminución de los valores de hemoglobina y alteraciones en el metabolismo óseo.

El eje hipotálamo-hipofisario-gonadal es esencial en la regulación de la gametogénesis. Las gonadotropinas, como las hormonas foliculoestimulante (FSH) y luteinizante (LH), tienen un papel central en la comunicación endocrina. La hormona liberadora de gonadotropina (GnRH) induce la secreción hipofisaria de FSH y LH en el ciclo femenino normal, lo que resulta crítico en la regulación gonadal y las funciones reproductivas. En el hombre, estas hormonas regulan la actividad androgénica, y por lo tanto el crecimiento testicular y la espermatogénesis.

Desde 1980, los análogos de la GnRH (aGnRH) han sido utilizados en el tratamiento de varias alteraciones endocrinas, así como en el tratamiento de la endometriosis, y los cánceres de mama y de próstata. La secreción de LH en los pacientes en terapia de privación androgénica no es del todo suprimida por los aGnRH, aunque se cree que es una LH biológicamente inactiva. Por lo tanto, los mecanismos reguladores y la significación de la LH durante la terapia de privación androgénica con aGnRH son aún desconocidos.

El factor de crecimiento 1 similar a la insulina (IGF-1), es un péptido involucrado en la proliferación y la diferenciación celular y ejerce múltiples efectos en el metabolismo de la glucosa, las grasas y las proteínas, la síntesis ósea y la hematopoyesis. Más del 90% es sintetizado en el hígado, síntesis que depende de la secreción de la hormona de crecimiento (GH), la cual declina con la edad y acelera los cambios fisiológicos tales como la osteoporosis y la pérdida de hemoglobina.

El presente estudio analiza la influencia de la terapia de privación androgénica sobre los andrógenos y las hormonas hipofisarias, centrándose principalmente en el eje GH/IGF1 para dilucidar la regulación de la LH durante la terapia de privación androgénica con

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

aGnRH, y en el entrecruzamiento entre ambos ejes y la influencia que ejerce sobre la terapia de privación androgénica.

## Materiales y métodos

### Pacientes

Una vez excluidos los enfermos con insuficiencia hepática y renal, se incluyeron en el estudio 71 pacientes tratados con radioterapia por carcinoma de próstata localizado o localmente avanzado. La media de edad de los participantes fue de 69 años, el nivel promedio de antígeno prostático específico (APE) fue de 17.9 ng/ml y el del puntaje de Gleason fue de 7.1. Veintidós pacientes presentaron hipertensión arterial, y cinco, diabetes.

Cada cuatro semanas se les administraron 3.6 mg de acetato de goserelina por vía subcutánea, un aGnRH y 375 mg/dl de flutamida, un antiandrógeno no esteroideo, por 6 meses, previamente a la radioterapia.

### Muestras sanguíneas

Las muestras sanguíneas se evaluaron en todos los participantes, en un primer momento basal y tras 6 meses de terapia de privación androgénica. Además de la rutina de laboratorio se midieron los niveles de andrógenos, hormonas hipofisarias e IGF-1. Los niveles inferiores de APE, testosterona, sulfato de dehidroepiandrosterona (DHEA-S), LH, FSH, GH, IGF-1 y ACTH fueron de 0.03 ng/ml, 0.17 nmol/l, 0.05 µmol/l, 0.10 IU/l, 0.05 IU/l, 0.03 µg/l, 0.1 nmol/l, y 5.0 pg/ml, respectivamente.

### Diagnóstico histopatológico

Se analizaron las muestras histopatológicas de los 71 pacientes y se los estadificó según el sistema de Gleason.

## Resultados

### Efectos adversos

El tratamiento fue abandonado por 28 participantes debido a los efectos adversos, principalmente diarrea y aumento de los valores de transaminasas. Estos niveles se normalizaron a las cuatro semanas de la interrupción y la diarrea remitió de manera inmediata.

### Ejes hipofisario-gonadal y GH/IGF-1, antes de la terapia de privación androgénica

Tras seis meses de tratamiento, los niveles séricos de testosterona, DHEA-S, LH y FSH se vieron reducidos. Los niveles de IGF-1 aumentaron ( $22 \pm 6$  nmol/l) en relación con los basales ( $19 \pm 5$  nmol/l). No se observaron diferencias en la concentración plasmática de GH pretratamiento y postratamiento ( $1.4 \pm 2.3$  frente a  $0.9 \pm 0.9$  µg/l, respectivamente,  $p = 0.691$ ).

### Correlación entre los niveles séricos de LH y andrógenos o de IGF-1, antes de la terapia de privación androgénica

No se observó una correlación entre los niveles de LH y de DHEA-S tras la terapia de privación androgénica.

Los niveles postratamiento de LH mostraron una fuerte correlación con los niveles de IGF-1.

Cuarenta y dos participantes presentaron niveles plasmáticos postratamiento de LH por debajo del límite mensurable, y 29 por encima de dicho valor. Entre ambos subgrupos no se observaron diferencias respecto de la edad, los niveles preterapéuticos de APE ni el estadio de Gleason.

### Análisis de los niveles de IGF-1, andrógenos, hormonas hipofisarias y otros parámetros clínico-patológicos

Los autores no identificaron una correlación entre los niveles preterapéuticos de IGF-1 y la puntuación de Gleason o los niveles de APE, ni entre el nivel plasmático de IGF-1 y los del APE postratamiento. Los niveles de IGF-1 tampoco se correlacionaron con los de andrógenos plasmáticos, antes de la terapia de privación androgénica o después de ésta.

Los niveles plasmáticos postratamiento de testosterona y DHEA-S sólo tuvieron correlación con los de ACTH.

## Discusión

Ningún estudio ha logrado demostrar, hasta la fecha, la relación *in vivo* entre los niveles de LH e IGF-1. Los aGnRH no necesariamente suprimen por completo la producción de LH. El presente estudio sugiere que el IGF-1 podría estimular la producción de LH, ya que los niveles plasmáticos de ambos mostraron una fuerte correlación tras la terapia de privación androgénica.

Se considera que la LH luego de la terapia de privación androgénica es biológicamente inactiva. Sin embargo, los métodos de detección no permiten hacer esta diferenciación, por lo que este punto aún no ha podido ser aclarado.

La correlación inversa entre los niveles de LH y DHEA-S, sugiere la existencia de un mecanismo de retroalimentación que medie la relación entre la LH y los andrógenos. Por otro lado, la ACTH podría estimular la producción de andrógenos suprarrenales durante la terapia de privación androgénica, lo que contribuye a enmascarar la posible asociación postratamiento entre los niveles de LH y de andrógenos. Este mecanismo podría además ser el responsable de la resistencia a la castración en ciertas neoplasias prostáticas. Adicionalmente, se ha sugerido que el IGF-1 promueve la proliferación de células epiteliales prostáticas, tanto normales como neoplásicas; por lo tanto, el cáncer de próstata probablemente reciba múltiples regulaciones endocrinas de los ejes GH/IGF-1, hipofisario-gonadal e hipofisario-suprarrenal. Aun pequeños cambios en los niveles plasmáticos de andrógenos influyen sobre los niveles de APE durante la terapia de privación androgénica.

El aumento de los niveles de enzimas hepáticas durante la terapia de privación androgénica sugiere la posibilidad de una regulación por aumento de la producción y regulación del IGF-1 hepático.

A pesar de que estudios anteriores han sugerido la

existencia de un mecanismo de retroalimentación entre GH e IGF-1, el presente trabajo permitió demostrar que tal mecanismo es alterado por la terapia de privación androgénica. Aunque los niveles de GH permanecieron inalterados, la concentración plasmática de IGF-1 aumentó tras la terapia de privación androgénica.

Las limitaciones del estudio mencionadas por los propios autores son el número reducido de participantes, la imposibilidad de aclarar el motivo por el cual los niveles plasmáticos de IGF-1 aumentan durante la terapia de privación androgénica y el uso de muestras provenientes exclusivamente del continente asiático.

## Conclusión

Tras la terapia de privación androgénica, los niveles plasmáticos de LH se correlacionaron fuertemente con los de IGF-1. Se cree que el IGF-1 promueve la producción de LH durante la terapia de privación androgénica con aGnRH. A pesar de que no se observaron cambios en los niveles de GH, el aumento del IGF-1 durante el tratamiento sugiere la existencia de una alteración en el mecanismo de retroalimentación en el eje GH/IGF-1. La producción de andrógenos durante la terapia de privación androgénica ha sido asociada con la secreción de ACTH. Es necesaria la realización de estudios que permitan una mayor comprensión del papel que desempeñan los ejes GH/IGF-1, hipofisario-gonadal e hipofisario-suprarrenal, en la evolución de los pacientes con cáncer de próstata en terapia de privación androgénica.

 Información adicional en [www.siicsalud.com/dato/resiic.php/133818](http://www.siicsalud.com/dato/resiic.php/133818)

## 4 - Consecuencias del Hipotiroidismo Inducido por el Sunitinib sobre la Supervivencia Libre de Progresión en Pacientes con Cáncer de Células Renales Metastásico: Estudio Prospectivo en un Único Centro

Baldazzi V, Tassi R, Mazzanti R y colaboradores

Azienda Ospedaliero Universitaria Careggi, Firenze, Italia

[The Impact of Sunitinib-induced Hypothyroidism on Progression-Free Survival of Metastatic Renal Cancer Patients: A Prospective Single-Center Study]

European Journal of Cancer 30(5):704-710, Sep 2012

*El hipotiroidismo es frecuente entre los enfermos con cáncer de células renales metastásico tratados con sunitinib (59.1% de la presente serie). El trastorno, sin embargo, fue reversible y se asoció con mayor supervivencia libre de progresión.*

Los inhibidores de la tirosina quinasa (TKI, por sus siglas en inglés) son fármacos cada vez más utilizados para el tratamiento de diversos cánceres. En comparación con los agentes antineoplásicos tradicionales, por sus efectos relativamente selectivos,

los TKI suelen asociarse con baja toxicidad. Aun así, no es infrecuente que aparezcan efectos adversos inesperados, por mecanismos moleculares que todavía no se comprenden con precisión.

El maleato de sunitinib es un TKI que se administra por vía oral, aprobado para el tratamiento del cáncer de células renales metastásico (CCRm) y para pacientes con tumores gastrointestinales del estroma, resistentes al imatinib, así como también para los sujetos con intolerancia al imatinib. La fatiga, el síndrome de manos y pies, la estomatitis, los exantemas, la inflamación de la mucosa, la hipertensión arterial, las náuseas, los vómitos y la diarrea son los efectos adversos habitualmente asociados con el maleato de sunitinib. Aunque por lo general no son graves, suelen comprometer sustancialmente la calidad de vida y, en ocasiones, motivan la interrupción del tratamiento.

En al menos dos estudios, el hipotiroidismo también fue un efecto adverso asociado con la terapia con maleato de sunitinib. La frecuencia del trastorno ha sido baja en algunas series y del 30% al 85% en otras. Cabe destacar que algunas manifestaciones clínicas vinculadas con el hipotiroidismo, tales como la fatiga, la constipación, la intolerancia al frío y la sequedad de la piel, también pueden obedecer al tratamiento con maleato de sunitinib; la causa de estos síntomas, por lo tanto, suele ser difícil de precisar.

El hipotiroidismo, en cambio, es infrecuente en los enfermos que reciben quimioterapia convencional, motivo por el cual los oncólogos no suelen estar familiarizados con la detección y el tratamiento de este trastorno. La situación se complica aun más si se tiene en cuenta que en algunos estudios, el hipotiroidismo se asoció con una mejor evolución en los pacientes con cáncer. Por este motivo, la terapia de reemplazo debe indicarse con máxima precaución. En el presente estudio prospectivo, los autores analizaron la incidencia de hipotiroidismo de reciente diagnóstico en el contexto de la terapia de primera línea con maleato de sunitinib, en pacientes con CCRm.

## Pacientes y métodos

Entre 2007 y 2009 fueron reclutados 25 enfermos con CCRm tratados con maleato de sunitinib: 50 mg por día durante cuatro semanas, y luego, dos semanas sin terapia por ciclo. La interrupción o el descenso de la dosis a 37.5 mg por día y el número de cursos de terapia se basaron en las características de los enfermos. Tres de los 25 pacientes no se incluyeron en el presente análisis debido a que no recibieron al menos 12 semanas de terapia con maleato de sunitinib, porque presentaron trastornos de la glándula tiroides antes del tratamiento con maleato de sunitinib o por progresión de la enfermedad. Ningún enfermo recibía fármacos que afectan la funcionalidad de la glándula tiroides y ningún paciente había recibido radioterapia en el cuello. Un enfermo estaba tratado con levotiroxina como consecuencia de haber sido sometido con anterioridad a tiroidectomía.

En el transcurso de las dos semanas posteriores al inicio del tratamiento con maleato de sunitinib

se determinaron los niveles séricos de la hormona estimulante de la tiroides (TSH),  $T_3$  libre y  $T_4$  libre; también se buscaron los anticuerpos antitiroideos: antiperoxidasa (TPO-Ab), antitiroglobulina (Tg-Ab) y contra el receptor de la TSH (TR-Ab). Los estudios funcionales se repitieron al finalizar cada fase de tratamiento, en tanto que la búsqueda de autoanticuerpos se realizó cada 12 semanas. La presencia de niveles de TSH  $> 3.5$  mUI/l definió el hipotiroidismo clínico o manifiesto (según la concentración de la  $T_3$  y la  $T_4$  y los síntomas del enfermo). En los pacientes con hipotiroidismo franco y en los sujetos con aumento de la concentración de TSH en dos determinaciones sucesivas en combinación con síntomas atribuibles al trastorno de la tiroides se inició la terapia de reemplazo con L-tiroxina. La respuesta al tratamiento se determinó con los criterios *Response Evaluation Criteria in Solid Tumors* (RECIST) para tumores sólidos; se realizó tomografía computarizada cada 12 semanas. Los índices de supervivencia se estimaron con curvas de Kaplan-Meier.

## Resultados

Los 25 enfermos presentaban CCRm (de células claras); 22 de ellos fueron aptos para el presente análisis. Catorce pacientes eran hombres; la mediana de edad al momento del inicio de la terapia con maleato de sunitinib fue de 61 años (48 a 79 años). Todos los sujetos incluidos en el estudio recibieron maleato de sunitinib al menos durante 12 semanas. La mediana de la duración del tratamiento fue de 32.4 semanas (13 a 124 semanas); cinco pacientes aún recibían terapia con maleato de sunitinib al momento del estudio.

Veinte enfermos habían sido sometidos previamente a nefrectomía. Según los criterios pronósticos MSKCC, un paciente tenía pronóstico desfavorable, cinco enfermos tenían riesgo intermedio y los sujetos restantes presentaron pronóstico favorable. Al momento de la administración de maleato de sunitinib todos tenían metástasis a distancia en una o más localizaciones (huesos, pulmones, ganglios linfáticos, hígado, cerebro, piel y músculos).

Antes del tratamiento, todos estaban eutiroides; ningún paciente presentó anticuerpos antitiroideos.

Durante la administración de maleato de sunitinib, 13 sujetos (59.1%) presentaron aumento de la TSH en al menos una determinación; los restantes 9 pacientes no tuvieron trastornos funcionales glandulares. Dos enfermos debieron recibir L-tiroxina por presentar síntomas atribuibles a hipotiroidismo; la respuesta clínica y bioquímica fue inmediata. Sin embargo, en el contexto de la continuidad de la terapia con maleato de sunitinib, los niveles de la TSH volvieron a aumentar y los síntomas reaparecieron, motivo por el cual la dosis de  $T_4$  debió ser ajustada. Durante los períodos sin tratamiento con maleato de sunitinib no se registraron manifestaciones compatibles con hipertiroidismo. Las anomalías en la concentración de la TSH aparecieron en promedio después de 3.3 ciclos de 6 semanas (1 a 7 ciclos).

Las concentraciones de la  $T_3$  libre y de la  $T_4$  libre siempre fueron normales; no obstante, los niveles de la  $T_4$  libre se mantuvieron en el límite inferior de la normalidad en casi todos los enfermos tratados. La concentración persistió estable a pesar de que los niveles de la TSH variaron considerablemente (niveles más altos al final de cada fase de terapia con maleato de sunitinib y niveles más bajos al inicio del nuevo ciclo [fines del período sin tratamiento]). En el enfermo con antecedentes de tiroidectomía se observó un incremento de la TSH que motivó ajustes en la dosis de L-tiroxina.

No se registraron diferencias significativas entre los pacientes con pronóstico desfavorable, probablemente como consecuencia del escaso número de enfermos en cada caso. De hecho, el sujeto que tenía pronóstico desfavorable tuvo una supervivencia libre de enfermedad similar a la que se registró en los otros pacientes, tal vez en relación con el breve período de observación. Los autores destacan que en un estudio previo, los enfermos con hipotiroidismo inducido por el maleato de sunitinib tuvieron supervivencia más prolongada.

La mediana de la supervivencia en la totalidad de la cohorte evaluada en la presente ocasión fue de 7.56 meses; sin embargo, fue significativamente más prolongada entre los enfermos que presentaron hipotiroidismo en comparación con los pacientes que persistieron eutiroides (8.55 meses respecto de 7.03 meses, respectivamente;  $p < 0.05$ ).

## Discusión

En el presente trabajo, alrededor del 60% de los enfermos tratados con sunitinib presentaron hipotiroidismo, a juzgar por los niveles séricos de la TSH; dos de los trece enfermos con hipotiroidismo bioquímico también presentaron manifestaciones clínicas y requirieron terapia de reemplazo con L-tiroxina. Las concentraciones de la  $T_3$  libre y  $T_4$  libre, sin embargo, permanecieron en el espectro de la normalidad en todos los casos; sólo se comprobó una disminución leve de los niveles de la  $T_4$  libre. Los efectos del tratamiento fueron reversibles; la TSH se normalizó luego de su interrupción.

Por el momento, los mecanismos moleculares responsables del hipotiroidismo vinculado con el sunitinib no se conocen; al menos dos grupos sugirieron toxicidad directa. Sin embargo, el aumento de la TSH en el paciente sometido a tiroidectomía y tratado con L-tiroxina, excluye dicha posibilidad. En opinión de los autores es posible que participen mecanismos indirectos. En un trabajo previo no se observaron anomalías en los niveles séricos de las gonadotropinas, prolactina, hormona de crecimiento y adrenocorticotrofina.

Los autores recuerdan que parte de la  $T_4$  libre sufre conjugación directa por acción de enzimas microsomales hepáticas, intestinales y renales. La inducción de dichas enzimas podría asociarse con mayor depuración de las hormonas tiroideas y, en consecuencia, mayor liberación de TSH. Este

mecanismo permitiría explicar el aumento de los niveles de la TSH en el paciente tratado con L-tiroxina, tal como se ha informado en el caso del imatinib. La mejor comprensión de las vías involucradas en el hipotiroidismo inducido por estos fármacos contribuiría a mejorar la calidad de vida de los enfermos.

En el presente estudio, la mediana de la SLP en los enfermos con hipotiroidismo fue sustancialmente más prolongada que la de los pacientes que permanecieron eutiroides. Otros trabajos en sujetos con cáncer también revelaron evoluciones más favorables en los pacientes hipotiroides. Por el momento se desconoce si los enfermos eutiroides tienen niveles séricos más bajos de sunitinib y menor SLP. Para conocer estos aspectos se requieren estudios farmacocinéticos adicionales.

Posiblemente, añaden los autores, la concentración sérica de la TSH podría utilizarse como un marcador indirecto de respuesta al tratamiento con sunitinib; en este contexto, los pacientes que no presentan modificaciones en los niveles de la TSH podrían requerir ajustes de la dosis del TKI. En este escenario también es razonable suponer que el hipotiroidismo se asocia con menor crecimiento tumoral y mayor supervivencia.

En conclusión, el presente estudio prospectivo en una pequeña cohorte de enfermos con CCRm confirmó la eficacia del maleato de sunitinib, en términos de la supervivencia libre de progresión. Además, la mejoría fue más importante en aquellos pacientes que presentaron hipotiroidismo en el contexto de la administración de maleato de sunitinib. El efecto adverso, sin embargo, fue transitorio y reversible. Sin duda se requieren estudios a mayor escala con seguimiento más prolongado para establecer conclusiones firmes en este sentido, señalan por último por expertos.

 Información adicional en [www.siicsalud.com/dato/resic.php/133825](http://www.siicsalud.com/dato/resic.php/133825)

## 5 - Suplementos de Calcio y Vitamina D durante la Terapia de Privación de Andrógenos para el Cáncer de Próstata: Revisión Crítica

Datta M, Schwartz G

Wake Forest University Baptist Medical Center, Winston-Salem, EE.UU.

[Calcium and Vitamin D Supplementation during Androgen Deprivation Therapy for Prostate Cancer: A Critical Review]

**Oncologist** 17(9):1771-1779, 2012

*En los enfermos con cáncer de próstata sometidos a terapia de privación de andrógenos, la ingesta de suplementos con calcio y vitamina D en las dosis habituales no evita la pérdida de masa ósea vinculada con el tratamiento hormonal. El uso de dosis más altas, sin embargo, podría ser más deletéreo que beneficioso.*

La osteoporosis, una enfermedad considerada casi exclusiva de las mujeres posmenopáusicas, representa en la actualidad un problema importante

en los enfermos sometidos a terapia de privación de andrógenos (TPA), en el contexto del tratamiento del cáncer de próstata (CP) metastásico. En un estudio en pacientes con CP, la prevalencia de osteopenia y osteoporosis fue de 37% y 42%, respectivamente, incluso antes del inicio de la TPA. La situación podría ser todavía más desfavorable, ya que muchos enfermos con CP localizado también son tratados con TPA. Al menos dos estudios mostraron que la disminución de la densidad mineral ósea (DMO) sucede precozmente, a los 6 meses de comenzada la TPA. En los pacientes que no reciben suplementos de calcio y vitamina D, la pérdida de masa ósea en cadera total y columna lumbar a los 12 meses fue de 3.76% y 4.8%, respectivamente. Al mismo tiempo, la frecuencia de nuevas fracturas vertebrales fue de 1.9%; uno de cada diez enfermos sufrió nuevas fracturas a los 2 años. Las fracturas comprometen significativamente la calidad de vida y la supervivencia y ocasionan gastos importantes para los sistemas de salud. Si bien los aportes de calcio y vitamina D representan un pilar terapéutico esencial para prevenir la osteoporosis en las mujeres, todavía no se dispone de información precisa en relación con esta forma de profilaxis en los hombres sometidos a TPA.

### Consumo de calcio y vitamina D en los hombres: dosis recomendadas y dosis ingeridas

Según las pautas del Instituto de Medicina (IOM) de 2010, las *Recommended Dietary Allowances* (RDA) para el calcio y la vitamina D en los hombres de 51 a 70 años son de 1 000 mg y 600 UI, respectivamente, en tanto que para los varones de más de 70 años, los valores respectivos son de 1 200 mg y 800 UI. Los límites superiores de tolerabilidad (por encima de los cuales, el riesgo de efectos adversos aumenta considerablemente) en ambos grupos de edad son de 2 000 mg para el calcio y 4 000 UI para la vitamina D. El consumo excesivo de calcio se asocia con constipación, hipercalcemia, hipercalcemia, calcificación vascular y de los tejidos blandos, nefrolitiasis y CP, mientras que la hipervitaminosis D se asocia con mayor riesgo de fracturas, hipercalcemia, mayor riesgo de CP y aumento de la mortalidad de cualquier causa.

Según los datos del *National Health and Nutrition Examination Survey* (NHANES) de 2003 a 2006, los hombres de 51 a 70 años y de más de 70 años consumen, en promedio, 204 UI y 224 UI de vitamina D por día, respectivamente. El 40% de los varones de 51 a 70 años y el 49% de los hombres de 71 años o más refirieron utilizar suplementos diarios de vitamina D y el 31% de los participantes de ambos grupos superó la ingesta recomendada de vitamina D. Igualmente, el consumo de calcio en los dos grupos fue de 951 mg y 871 mg, respectivamente, en tanto que el 51% y 56%, en el mismo orden, refirieron utilizar suplementos de calcio. El consumo total de calcio por día excedió los límites superiores recomendados en el 64% de los hombres de 31 a 50 años, en el 32% de los pacientes de 51 a 70 años y en el 31% de los varones de 71 años o más. La fortificación de los alimentos con calcio, una

tendencia cada vez más común, permite que se superen fácilmente los límites de ingesta recomendados; en este contexto, el riesgo del síndrome de leche y alcalinos, caracterizado por hipercalcemia, alcalosis sistémica e insuficiencia renal, aumenta. El síndrome representa la tercera causa de internación por hipercalcemia, luego del hiperparatiroidismo y la hipercalcemia asociada con las enfermedades malignas.

### Revisión de las recomendaciones clínicas

Los autores no identificaron recomendaciones específicas, elaboradas por la *American Society of Clinical Oncology* (ASCO), la *American Urological Association* (AUA) y la *National Guideline Clearinghouse*. La *European Association of Urology* (EAU) no estable pautas al respecto, pero considera que el aporte de calcio es beneficioso en los enfermos con CP. La *National Comprehensive Cancer Network* (NCCN) aplica las normativas sugeridas por la *National Osteoporosis Foundation*: 1 200 mg de calcio y 800 a 1 000 UI de vitamina D por día. Por su parte, la *Prostate Cancer Foundation* recomienda el consumo de menos de 1 500 mg de calcio por día con el propósito de evitar el CP; sin embargo, no establece normativas específicas para los enfermos con CP sometidos a TPA. Según la *US Too International Prostate Cancer Education & Support Network*, los hombres de más de 50 años deberían consumir 1 200 mg de calcio por día o más con la dieta y 400 a 800 UI de vitamina D. Para el *Prostate Cancer Research Institute*, los pacientes con CP deberían suplementar la dieta con 1 200 a 1 500 mg de calcio por día (preferentemente en forma de citrato de calcio) y con 2 000 UI de vitamina D. Según la *Mayo Clinic*, el consumo de calcio debería mantenerse por debajo del límite, de 2 000 mg por día. Por último, la *Harvard School of Public Health* establece que el consumo de calcio no debería superar el límite tolerado.

### Pruebas obtenidas en los estudios clínicos

Mediante una búsqueda en PubMed y la Web of Science, los autores identificaron 12 trabajos clínicos en los cuales se comparó el efecto de algún fármaco específico para evitar la pérdida de masa ósea, por ejemplo bisfosfonatos, respecto de placebo, en combinación con suplementos de calcio y vitamina D (Ca-VD) en hombres con CP.

Un estudio de 6 meses en 40 hombres reveló disminuciones significativas de la DMO de cuello femoral y columna lumbar en los pacientes asignados únicamente a Ca-VD en comparación con los sujetos que recibieron risedronato más Ca-VD. Además, los marcadores de resorción ósea aumentaron considerablemente en los participantes del primer grupo.

En otro estudio, en 1 468 pacientes con CP no metastásico, se comparó el efecto de denosumab y placebo; todos los participantes recibieron Ca-VD ( $\geq 1\ 000$  y  $\geq 400$  UI, respectivamente). A los 24 meses, la DMO de columna lumbar, cadera total, cuello femoral y tercio distal del radio se redujo en 1%, 2%, 2% y 5%, respectivamente, en el grupo que sólo recibió Ca-VD.

Cuarenta y ocho pacientes de otra investigación fueron asignados a neridronato o placebo, en combinación con 500 mg de calcio elemental y 400 UI de vitamina D<sub>3</sub>. A los 12 meses, los enfermos tratados únicamente con Ca-VD presentaron un incremento significativo de los marcadores de resorción ósea. Asimismo, la DMO de columna lumbar y cadera total se redujo en estos pacientes en comparación con los enfermos asignados a neridronato más Ca-VD.

En una investigación en 112 hombres con CP no metastásico, el tratamiento con 500 mg de carbonato de calcio y 200 UI de vitamina D no evitó la pérdida de masa ósea en columna, cadera total, cuello femoral y radio, en comparación con la terapia con alendronato más Ca-VD. En otro estudio, en 222 hombres asignados a ácido zoledrónico o placebo más Ca-VD, se comprobaron los mismos resultados. Los restantes trabajos mostraron hallazgos similares.

Ninguna investigación comparó los efectos del aporte de Ca-VD respecto de placebo, en términos de la DMO en hombres sometidos a TPA. Aunque por el momento no es posible establecer conclusiones firmes, la información en conjunto sugiere que el aporte de Ca-VD no es apropiado para evitar la pérdida de masa ósea en este contexto.

### Aporte de calcio y vitamina D y riesgo extraesquelético

#### Vitamina D y cáncer de próstata

En un estudio de 1992, los índices de mortalidad por CP en los Estados Unidos se relacionaron en forma inversa con la exposición a la luz solar. Dos trabajos posteriores confirmaron la presencia de receptores para la vitamina D, en las células prostáticas. Las células prostáticas normales sintetizan vitamina D, con efectos antiproliferativos. De hecho, diversos estudios epidemiológicos sugirieron que la exposición a la luz solar, la principal fuente de vitamina D, brindaría protección contra el CP. Por el contrario, los estudios clínicos prospectivos mostraron resultados dispares y, de hecho, en algunos de ellos se constató un mayor riesgo de CP en los sujetos con niveles séricos más altos de 25-hidroxivitamina-D. Según el IOM, el CP se incluye como uno de los posibles efectos adversos asociados con el tratamiento con vitamina D.

#### Calcio y cáncer de próstata

La presunción de que el calcio es inocuo es incorrecta. Los primeros estudios ecológicos sugirieron una correlación entre los índices de mortalidad por CP y el consumo *per capita* de derivados lácteos. Una revisión del *World Cancer Research Fund/American Institute for Cancer Research* concluyó que los alimentos ricos en calcio probablemente sean una causa de CP; igualmente, la *Agency for Health Care Research and Quality* reveló que según los resultados de 3 de 4 estudios de cohorte de buena calidad, el riesgo de CP aumenta considerablemente en relación con el consumo alto de calcio. En cualquier caso, sin embargo, los efectos netos del calcio son difíciles de separar de los atribuibles a otros componentes de la dieta. Aun así,

en un estudio más reciente de Singapur, los hombres que ingirieron cantidades altas de calcio en la dieta (en el país, el consumo de soja y vegetales verdes ricos en calcio es mucho más frecuente que la ingesta de productos lácteos) tuvieron mayor riesgo de CP, por mecanismos que todavía no se conocen por completo.

### Suplementos de calcio y enfermedad cardiovascular

Un metanálisis de estudios aleatorizados y controlados con placebo refirió un riesgo 30% más alto de infarto agudo de miocardio (IAM) en los sujetos que consumían 500 mg o más de calcio por día. Por su parte, una revisión de los datos de la *Women's Health Initiative* también puso de manifiesto un 25% más de riesgo de IAM en las mujeres que recibieron suplementos de 1 000 mg de calcio, aisladamente o en combinación con 400 UI de vitamina D por día. En otro ensayo, la mortalidad por cualquier causa y la mortalidad asociada con IAM fueron más altas en 602 hombres y mujeres de edad avanzada que recibieron 600 mg de calcio y que se exponían durante 30 a 40 minutos al sol por día. En la cohorte de Heidelberg del *European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition*, los enfermos que consumieron suplementos de calcio tuvieron el doble de riesgo de IAM.

Los datos combinados de tres series de la investigación NHANES también sugirieron que los niveles séricos más altos de calcio se asocian significativamente con los factores de riesgo cardiovascular. Se sabe que la intolerancia a la glucosa es un factor independiente de riesgo de enfermedad cardiovascular y que se vincula con niveles séricos más altos de calcio, independientemente de la edad y de otros factores de riesgo. En un estudio en más de 25 000 hombres y mujeres de Noruega, se comprobó una asociación positiva significativa entre los niveles séricos de calcio, la presión arterial sistólica y diastólica y la concentración plasmática de colesterol total y colesterol asociado con las lipoproteínas de alta densidad. El calcio total fue un factor predictivo significativo de IAM en los hombres (*odds ratio* [OR] de 1.21 por cada 0.1 mmol/l más alto). El aumento de la concentración del calcio iónico podría ser uno de los mecanismos involucrados en las asociaciones señaladas.

### Discusión

Aunque es habitual que los profesionales indiquen suplementos de calcio y vitamina D a los pacientes con CP tratados con TPA, no existe ningún trabajo que justifique dicha conducta. Incluso, los resultados de 12 trabajos clínicos que analizaron la eficacia de los fármacos que inhiben la resorción ósea no sugieren que el aporte exclusivo de calcio (500 a 1 000 mg) y vitamina D (200 a 500 UI) sea beneficioso para evitar la pérdida de masa ósea que sucede en el contexto de la TPA. Una de las principales dificultades a la hora de interpretar y comparar los resultados de los distintos trabajos se vincula con la concentración variable de calcio elemental según los suplementos, de 40% en el caso del carbonato de calcio, pero sólo de 21% con el

citrato de calcio. Además, la cantidad de calcio ingerida con los alimentos rara vez se cuantificó. En todo caso, los datos en conjunto sugieren que se requerirían suplementos mucho más importantes de calcio y vitamina D para evitar la pérdida de masa ósea asociada con la TPA. El riesgo de este abordaje, sin embargo, debe ser tenido muy en cuenta.

Asimismo, las pruebas disponibles a partir de los estudios epidemiológicos indican que el calcio de la dieta aumenta el riesgo de CP y, especialmente, de CP avanzado y de mortalidad por CP.

No obstante, hasta la fecha sólo un estudio evaluó el papel del calcio de la dieta sobre la incidencia de CP, en el contexto de un trabajo en el cual se analizaron los efectos del calcio sobre el riesgo de cáncer colorrectal. Un total de 672 hombres fueron asignados a recibir 3 g de carbonato de calcio por día (1 200 mg de calcio elemental) o placebo durante 4 años; el seguimiento se prolongó por hasta 12 años. La ingesta diaria promedio de calcio en la dieta fue comparable en los dos grupos. La frecuencia de CP fue levemente inferior en los enfermos que recibieron suplementos de calcio durante 2 años. Por primera vez, los resultados sugieren que el aporte de calcio podría no representar un factor de riesgo de CP, al menos a corto plazo.

### Conclusiones

La indicación de suplementos con calcio y vitamina D es habitual en los enfermos con CP, tratados con TPA; los estudios que analizaron los efectos del aporte de 500 a 1 000 mg de calcio y de 200 a 500 UI de vitamina D por día, empero, no mostraron que dicho abordaje fuera eficaz para evitar la pérdida de masa ósea. Por su parte, los suplementos de calcio podrían aumentar el riesgo de enfermedad cardiovascular y de CP. Todos estos aspectos ponen de manifiesto la necesidad imperiosa de que se realicen más investigaciones que evalúen el cociente entre los riesgos y beneficios. Dichos trabajos deberían incluir marcadores de crecimiento prostático (por ejemplo, los niveles del antígeno prostático específico) y de enfermedad cardiovascular.

 Información adicional en [www.siicsalud.com/dato/resiic.php/133851](http://www.siicsalud.com/dato/resiic.php/133851)

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

## 6 - Advierten acerca de la Importancia de Evaluar la Salud Oral de los Pacientes Oncológicos

Hjermstad M, Bergenmar M, Herlofson B y colaboradores

European Journal of Cancer 48(14):2203-2211, Sep 2012

En la actualidad, alrededor del 50% de las personas que padecen una neoplasia se curan, mientras que el 50% restante deberá convivir con su enfermedad por períodos más o menos largos. Entre el 40% y el 70% de los pacientes con cáncer sufrirá efectos adversos a nivel oral, ya sea por la misma neoplasia como por su tratamiento, situación que impactará negativamente en su calidad de vida.

La quimioterapia puede generar mucositis oral dolorosa, infecciones orales y dentarias, hipofunción temporal de las glándulas salivales y xerostomía, mientras que otros tratamientos pueden empeorar las complicaciones debido a sus efectos anticolinérgicos e inmunosupresores. Se ha descrito la creciente incidencia de osteonecrosis de mandíbula secundaria al tratamiento con bisfosfonatos y terapias dirigidas.

La salud oral se define como "el estado de salud estándar de la cavidad oral y los tejidos relacionados, que le permite a la persona comer, hablar y socializar en ausencia de enfermedad activa, incomodidad o vergüenza, y que contribuye al bienestar general". La ausencia de salud oral afecta negativamente la calidad de vida, y puede llevar a la necesidad de limitar la dosis de los fármacos, comprometiendo el pronóstico; por lo tanto, debe valorarse periódicamente el estado de salud bucal antes, durante y después del tratamiento.

El *European Organisation for Research and Treatment of Cancer Core Questionnaire (EORTC QLQ-C30)* es una herramienta ampliamente utilizada en los ensayos clínicos oncológicos. Sin embargo, al igual que otras escalas que permiten valorar la calidad de vida, no contiene preguntas respecto del estado de salud oral. Sí las incluyen aquellos estudios centrados en las neoplasias de cabeza y cuello.

El objetivo del presente trabajo es el desarrollo de un cuestionario suplementario al EORTC QLQ-C30, que se centre en los problemas de salud oral de los pacientes oncológicos en general, independientemente del tipo y localización de la neoplasia.

El desarrollo del módulo se realizó según los protocolos del *EORTC Quality of Life Group*, y está integrada por cuatro fases. La fase 4 del módulo consiste en pruebas psicométricas y no se incluye en el presente trabajo.

**Fase 1: Enumeración de posibles problemas que afectan la salud oral y la calidad de vida.** Para su confección se realizó una búsqueda bibliográfica en las bases de datos de Ovid Medline. Se presentó la lista

de posibles problemas a oncólogos experimentados de cuatro países. Se calificó la relevancia, frecuencia y gravedad de cada complicación en una escala numérica, desde 1 (no relevante) hasta 4 (muy relevante), para darle prioridad a 5-10 de ellas. Se presentó la lista a pacientes oncológicos de seis hospitales europeos, y se les pidió que clasifiquen los síntomas con el mismo criterio empleado anteriormente.

**Fase 2: Confección de un cuestionario provisorio.** A aquellas complicaciones que pasaron los filtros de la fase 1 se les aplicó el estilo de formato de la EORTC, y se tradujeron a 7 idiomas, según los procedimientos de la organización.

**Fase 3: Prueba de la relevancia y aceptabilidad del cuestionario provisorio.** El objetivo de esta fase es identificar problemas de conceptualización y claridad del cuestionario, para evitar entradas confusas o redundantes. Para ello, se probó el cuestionario en otra población de pacientes de los países participantes. Se aceptaron sugerencias sintácticas de los propios individuos consultados.

Los criterios de inclusión fueron: pacientes con diagnóstico de cáncer que comprendiesen el idioma local, mayores de 18 años, que pudiesen otorgar su consentimiento informado, en tratamiento activo o hasta tres años postratamiento.

**Fase 1.** Del total de complicaciones enumeradas (85), 38 fueron referidas a dolor e incomodidad oral, 13 a cuidado y estado dentario, 15 a complicaciones funcionales, 11 a efectos adversos orales y 8 a función social y calidad de vida. Tras ser analizadas por los médicos, se excluyeron de la lista sólo dos ítems. De los 83 seleccionados, se excluyeron 52 tras ser analizados por el grupo de pacientes.

**Fase 2.** A los 41 ítems de la lista provisorio se les dio forma de pregunta y se los tradujo según los protocolos de la EORTC.

**Fase 3.** Tras completar el módulo provisorio se entrevistaron 178 pacientes de 9 centros en 7 países. La mayoría había completado su educación más allá del nivel obligatorio, convivía con alguien y presentaba un buen estado general. El 32% tenía enfermedad localizada, el 45% enfermedad avanzada y el 23% se encontraba en tratamiento paliativo.

Se excluyeron 24 ítems por número insuficiente de criterios de inclusión y se retuvieron 17.

La mayoría de los pacientes presentaba dentadura completa, pero muchos utilizaban prótesis dentarias que requirieron atención especial.

Las puntuaciones medias otorgadas por los pacientes con neoplasia de cabeza y cuello fueron comparadas con las dadas por quienes padecían otro tipo de neoplasia. En 14 de los ítems se encontraron puntuaciones medias mayores. No se observaron diferencias significativas cuando se compararon pacientes en distintos momentos del tratamiento.

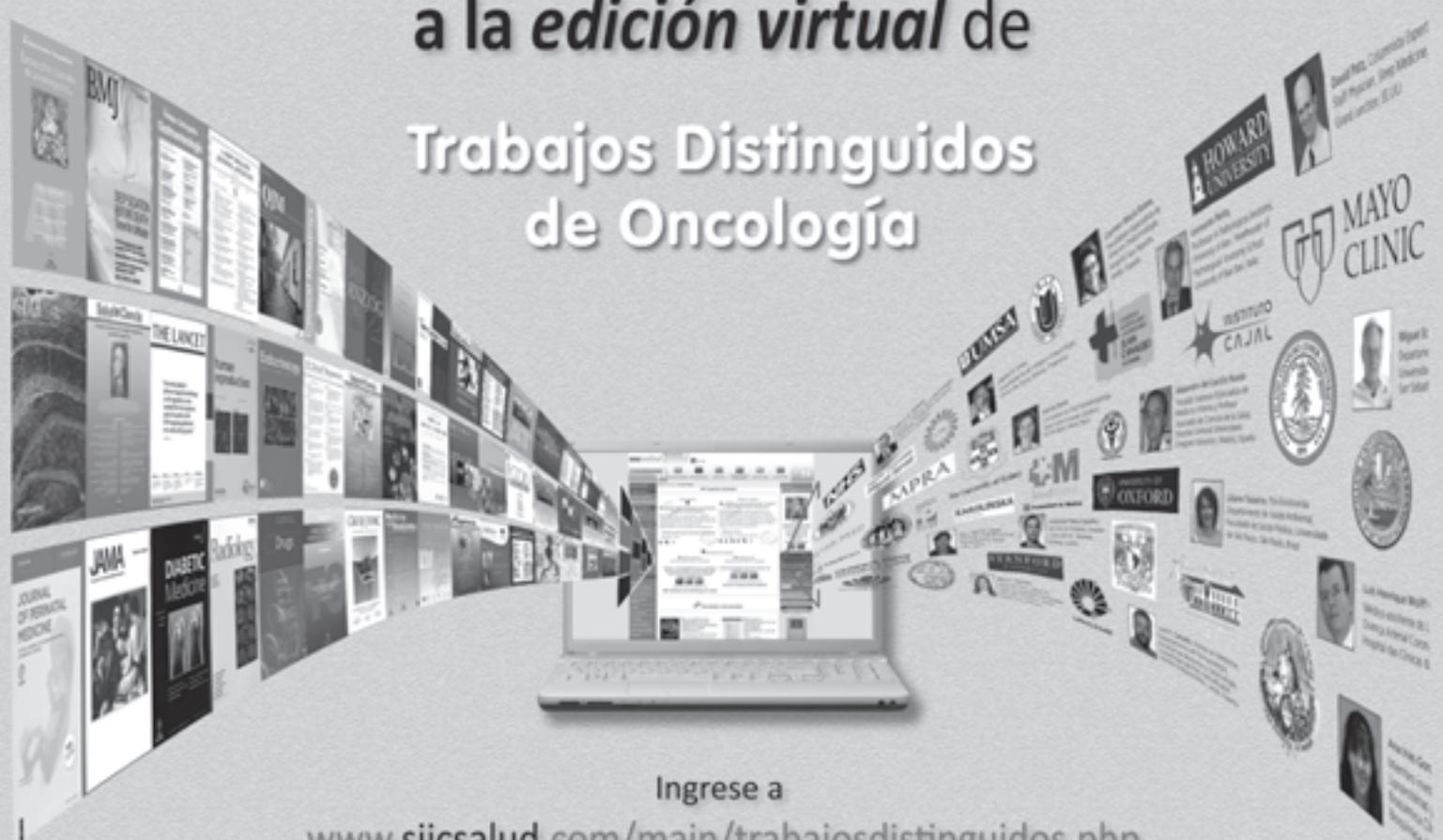
El QLQ-OH17 es un cuestionario que valora al estado de la salud oral, y el impacto que las alteraciones



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

Amplíe el contenido  
del ejemplar impreso.

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



Ingrese a

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

Consulte los números anteriores en  
[www.trabajosdistinguidos.com](http://www.trabajosdistinguidos.com)

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



Sociedad Iberoamericana  
de Información Científica

bucales y dentarias tienen sobre la calidad de vida en los pacientes oncológicos. Lo que se intenta es que se use junto con el cuestionario EORTC QLQC30. El módulo evalúa aquellas complicaciones secundarias al tratamiento oncológico que no suelen ser tenidas en cuenta en las consultas de seguimiento. Una mayor conciencia sobre la prevención de complicaciones dentales y orales permitiría prevenir alteraciones nutricionales, sociales y de alto impacto en la calidad de vida. Por ejemplo, la quimioterapia produce con cierta frecuencia una hipofunción de las glándulas salivales y xerostomía. La saliva mantiene la homeostasis oral y favorece la percepción del sabor, por lo que la pérdida de una de sus funciones altera la otra. Esto puede ser evitado mediante el suplemento con estimulantes de la producción salival.

El 30% de los pacientes utilizan prótesis dentarias. Si la prótesis no se ajusta correctamente pueden surgir complicaciones con consecuencias negativas sobre la calidad de vida, por lo tanto es un ítem a tener en cuenta a la hora de evaluar la salud dental.

Los autores del estudio señalan que su realización ha permitido demostrar la relevancia de la QLQ-OH17 y su aplicabilidad. El cuestionario provisorio puesto a prueba en la fase 3 del estudio ha mostrado amplia aceptabilidad, consistencia interna y validez convergente. No surgieron problemas de traducción. La superposición de ítems entre los módulos asegura la compatibilización de las escalas y permite que sean utilizadas en distintos tipos de neoplasias.

 Información adicional en [www.siicsalud.com/dato/resiic.php/133808](http://www.siicsalud.com/dato/resiic.php/133808)

## 7 - Prueban la Sinergia entre Sunitinib y BCG para el Tratamiento del Carcinoma de Vejiga

Ping S, Wu C, Yu D

**Urologic Oncology** 30(5):652-659, Sep 2012

El carcinoma de vejiga de células transicionales (CCT) es, en los EE.UU., la quinta enfermedad maligna más común. El 30% de los pacientes que presenta un tumor superficial evolucionará a un CCT invasivo, cuyo tratamiento consiste en la resección radical de la vejiga. La tasa de recurrencia de la enfermedad, aun después de la cirugía radical, es del 50%, con altísima mortalidad. El tratamiento más adecuado debe reducir las recurrencias y prevenir la progresión del tumor, lo que requiere de una terapia intensiva adicional.

El agente inmunoterápico más frecuentemente utilizado es el bacilo Calmette-Guérin (BCG), una micobacteria atenuada cuya acción consiste en desencadenar una respuesta inmune local que incluye la activación de citoquinas, linfocitos B, T y células *natural killer*.

El sunitinib es un nuevo agente antiangiogénico que ha probado ser eficaz en el tratamiento de varios tipos de cáncer, incluso los tumores estromales

gastrointestinales y el carcinoma de células renales. Su acción consiste en inhibir la activación de la cascada de la angiogénesis, bloqueando el receptor del factor de crecimiento del endotelio vascular (VEGF [*vascular endothelial growth factor*]).

El presente estudio analizó la posible sinergia entre el BCG y el sunitinib para el tratamiento del CCT.

Para realizar el estudio presente *in vitro* se realizaron múltiples cultivos de células del CCT. Se extrajo su ARN y se sintetizó ADN complementario. Las reacciones de duplicación se realizaron tanto en presencia y como en ausencia de la enzima transcriptasa reversa para controlar la amplificación falso positiva debida a contaminación con ADN cromosómico. Las células cultivadas fueron expuestas a reactivos de BCG, en algunos casos combinados con distintas concentraciones de sunitinib, e incubadas durante 72 horas. Se utilizó un modelo de análisis dosis-efecto para determinar la concentración de droga que inhibe el 50% del crecimiento celular ( $IC_{50}$ ).

Se observó que las células del TCC que presentaron mayor diferenciación y expresión de ARN mensajero para VEGF fueron las T24, lo que permite deducir que estas células parecen tener mejor respuesta farmacológica al sunitinib. Las células en fase de crecimiento exponencial fueron tratadas con distintas dosis de BCG y sunitinib por 72 horas. Los resultados demostraron que la inhibición del crecimiento celular dependió de la dosis, con una  $IC_{50}$  de 0.05  $\mu$ M para la BCG y de 8.25  $\mu$ M para el sunitinib. El efecto combinado de ambos reactivos se analizó con dosis citotóxicas altas de coadyuvancia o neoadyuvancia de BCG con sunitinib, observándose un alto poder de sinergia en la inhibición del crecimiento de las células T24. También se pudo apreciar un mayor porcentaje de apoptosis de las T24 en células tratadas con ambos fármacos que en aquellas en las que se utilizó un solo agente. A las 72 horas de tratamiento adyuvante, el porcentaje de células apoptóticas fue del 92%. También se verificó una reducción en la expresión de la proteína bcl-2, con el uso combinado de ambos fármacos, que no se apreció en las células tratadas con una sola de las drogas. La capacidad de trans migración celular se vio reducida en un 75%.

Previamente se había observado que el VEGF ejercía una sobreexpresión en las células del CCT, sobre todo en las T24, por lo que los autores del estudio optaron por probar la sinergia del BCG y el sunitinib en esta estirpe celular. Así, los investigadores plantean que el sunitinib parece actuar potenciando la citotoxicidad del BCG mediante la inhibición de la migración celular por supresión del VEGF, pero administrado con posterioridad al BCG, ya que parte del proceso de migración de las células tumorales parece estar desencadenado por la respuesta inmune al bacilo atenuado. El sunitinib, además, sería promotor de la apoptosis celular.

El sunitinib ha sido aprobado recientemente por la *Food and Drug Administration* como agente antiangiogénico y ha mejorado la supervivencia en pacientes con carcinoma de células renales metastásico,

mientras que el presente trabajo ha demostrado su eficacia como potenciador del efecto citotóxico del BCG. No obstante, aclaran los expertos, aún es necesaria la realización de ensayos clínicos sobre ambos agentes.

*In vitro*, el sunitinib demostró que puede aumentar la capacidad citotóxica del BCG mediante su efecto inhibidor del VEGF y promotor de la apoptosis. Se estima que este modelo terapéutico puede aplicarse para el tratamiento del CCT de vejiga. Según concluyen los autores, aún no se cuenta con ensayos clínicos al respecto.

 Información adicional en [www.siicsalud.com/dato/resiic.php/133822](http://www.siicsalud.com/dato/resiic.php/133822)

## 8 - La Gliomatosis Leptomeníngea es una Complicación Grave de la Neurofibromatosis Tipo 1

Arkadir D, Fellig Y, Lossos A y colaboradores

*Journal of Clinical Oncology* 30(27):269-270, Sep 2012

La neurofibromatosis tipo 1 es una enfermedad genética que se asocia con predisposición a los tumores del sistema nervioso central. Si bien la mayor parte de los casos corresponden a gliomas de bajo grado, en un subgrupo de pacientes se reconocen lesiones de alto grado y peor pronóstico.

En el presente ensayo, se describe el caso clínico de una paciente de 35 años con antecedentes familiares de neurofibromatosis tipo 1 y antecedentes personales de resolución quirúrgica de hidrocefalia en la niñez. La enferma consultó por náuseas de comienzo subagudo, en asociación con pérdida de peso, episodios transitorios de confusión y nistagmo horizontal. Se demostró en las imágenes por resonancia magnética (IRM) la presencia de refuerzo leptomeníngeo difuso a nivel cerebral y medular, en asociación con una lesión expansiva localizada en la médula espinal. Si bien la evaluación del líquido cefalorraquídeo no aportó datos relevantes, la biopsia cerebral fue positiva para infiltración meníngea por una neoplasia de estirpe astrocítica. En las pruebas de histología, se confirmó tinción positiva para la proteína ácida glifibrilar, así como acentuada atipia. A pesar de la radioterapia completa del neuroeje y de la administración de altas dosis de corticoides, la paciente murió a los tres meses del diagnóstico de gliomatosis leptomeníngea secundaria a un glioma de alto grado.

En un segundo caso clínico, una mujer de 25 años con antecedentes familiares de neurofibromatosis tipo 1 concurrió a la consulta por cefalea subaguda. En el examen físico, se comprobó edema de papila bilateral, sin signos focales asociados. En las IRM se demostró hidrocefalia, provocada por una masa

expansiva que abarcaba el tálamo derecho, el hipotálamo y los ganglios basales. Por medio de una biopsia estereotáxica se confirmó una neoplasia de estirpe astrocítica de alto grado histológico, con atipia acentuada y un índice de proliferación de 15% a 20%. Con diagnóstico de astrocitoma anaplásico (grado 3 de la clasificación de la Organización Mundial de la Salud), se indicó derivación ventriculoperitoneal, tratamiento con corticoides y radioquimioterapia con temozolomida. A pesar de la mejoría inicial en los primeros 6 meses, la aparición de lumbalgia motivó la realización de nuevos estudios complementarios, en los que se diagnóstico gliomatosis leptomeníngea difusa de localización cerebral y medular. La paciente falleció a los tres meses de este diagnóstico, sin respuesta a la radioterapia completa del neuroeje y a la nueva administración de quimioterapia.

Se admite que la gliomatosis leptomeníngea es una afección de escasa prevalencia. Los síntomas más frecuentes de la diseminación leptomeníngea de esta neoplasia incluyen la cefalea, las náuseas y la pérdida ponderal, en ausencia de signos focales asociados. En conjunto con el edema de papila, esta combinación de manifestaciones podría constituir un marcador temprano de hipertensión intracraneal, en el contexto del compromiso generalizado leptomeníngeo. Esta diseminación extensa con refuerzo continuo y denso en las IRM se diferencia del refuerzo nodular o difuso que se describe en la infiltración subaracnoidea de las neoplasias sistémicas.

De este modo, se propone que, pese a su reducida prevalencia, debe sospecharse la progresión a la gliomatosis leptomeníngea en los pacientes con neurofibromatosis tipo 1, en el contexto clínico adecuado.

 Información adicional en [www.siicsalud.com/dato/insic.php/133840](http://www.siicsalud.com/dato/insic.php/133840)

## 9 - Analizan los Mecanismos de Hepatotoxicidad del Pazopanib

Klempner S, Choueiri T, Atkins M y colaboradores

*Journal of Clinical Oncology* 30(27):264-268, Sep 2012

Se señala que la mayor parte de los casos de cáncer renal son atribuibles al carcinoma de células renales (CCR). Aunque la mayoría de los pacientes presentan enfermedad localizada, alrededor del 20% de los enfermos se diagnostican en etapas avanzadas. Asimismo, cerca del 20% al 30% de los individuos con CCR sometidos a nefrectomía con fines curativos experimentan metástasis como forma de recurrencia. Se advierte que el carcinoma de células claras, considerado la variante más frecuente de CCR, se caracteriza por altos niveles de expresión de moléculas angiogénicas, como el factor de crecimiento vascular endotelial (VEGF).

Se dispone de cuatro fármacos antagonistas del VEGF que han sido aprobados para el enfoque del CCR

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

metastásico. El pazopanib es la droga de más reciente aprobación en este grupo de productos y actúa por medio de la inhibición de los receptores 1, 2 y 3 para VEGF, así como de los receptores c-kit y del factor de crecimiento derivado de plaquetas. Sin embargo, el pazopanib ha sido vinculado con hepatotoxicidad, en el marco de una incidencia de incremento de los niveles de alanina transferasa (ALT) de grado 3 o 4 en el 12% de los participantes de un estudio relevante en fase III. En un posterior metanálisis de los datos de los estudios clínicos de tratamiento con pazopanib, se confirmó una incidencia de aumento de la concentración de ALT del 42%, con una tasa de 8.2% para los incrementos de alto grado. En cambio, la incidencia de aumento de ALT de grado 3 o 4 en los protocolos de tratamiento con sunitinib se estima en 3%. Se reconoce que no se dispone de datos acerca de los mecanismos subyacentes y de la correlación histopatológica de la hepatotoxicidad de estos fármacos en pacientes con CCR.

En este ensayo, se describe una evaluación de dos casos de hepatotoxicidad de alto grado en asociación con la terapia con pazopanib en sujetos con CCR metastásico.

Se presentan dos pacientes; uno de ellos era un hombre de 77 años con CCR papilar metastásico y el segundo caso correspondía a otro sujeto de sexo masculino de 62 años con diagnóstico de CCR de células claras en etapa metastásica. No se identificaron antecedentes de hepatopatías, sobrecarga de hierro o utilización de otros fármacos hepatotóxicos. Ambos pacientes comenzaron un tratamiento con 800 mg diarios de pazopanib, con función hepática normal tanto al inicio de la terapia como en un control efectuado a las dos semanas. Sin embargo, en la semana 6 de tratamiento, los dos enfermos presentaron incrementos de las transaminasas séricas de grado 3, con realización de una biopsia hepática entre las semanas 7 y 8 de la terapia. El primer paciente experimentó hepatotoxicidad grave, asociada con insuficiencia renal aguda, y murió a las 15 semanas del comienzo de la terapia.

En las biopsias de ambos enfermos se encontraron parámetros similares. Se describió hepatitis colestásica con inflamación con predominio de los espacios porta, en el marco de un infiltrado inflamatorio mixto que incluía linfocitos, neutrófilos, histiocitos y una importante proporción de eosinófilos. Se verificó además lesión del epitelio de la vía biliar, con infiltrado linfocitario asociado, proliferación ductal y signos de inflamación de los colangiolos. Dado el comienzo reciente de la terapia con pazopanib, los resultados histopatológicos se consideraron congruentes con hepatotoxicidad inducida por fármacos.

El patrón de hepatotoxicidad vinculado con lesión acentuada de los conductos biliares y la presencia de colestasis lobular intrahepática puede involucrar diversos mecanismos moleculares. Entre estos procesos, se citan la inhibición de las vías de metabolización de los fármacos, las alteraciones del flujo biliar por interrupción de los procesos de transporte o de las bombas canaliculares, la acumulación de radicales

libres por inhibición de la función mitocondrial o la apoptosis mediada por Fas. Aunque la hepatotoxicidad inducida por pazopanib ha sido vinculada con mutaciones del gen de la hemocromatosis, se admite que los pacientes descritos no presentaban sobrecarga de hierro. Si bien se reconoce que el pazopanib, el sorafenib y el sunitinib se metabolizan por medio de las isoenzimas CYP3A4, CYP1A2 y CYP2C8, no se ha demostrado un papel de la modulación de la citocromo P450 como factor asociado con la hepatotoxicidad mediada por pazopanib.

En las normativas vigentes se recomienda la determinación inicial de los parámetros de función hepática, con controles cada cuatro semanas durante los primeros cuatro meses. Dados estos intervalos, se presume que el inicio de la hepatotoxicidad en estos enfermos no fue constatado en el momento adecuado. En este sentido, se señala la necesidad de otros parámetros de estratificación del riesgo, como la identificación de polimorfismos genéticos para identificar los pacientes con mayor riesgo de toxicidad hepática por pazopanib u otros inhibidores del VEGF. Del mismo modo, se destaca la importancia de evaluar la potencial relación entre los niveles séricos de pazopanib y el riesgo de hepatotoxicidad en futuros estudios. Se agrega que ese análisis constituye un componente relevante del ensayo en curso *Study to Evaluate Pazopanib as an Adjuvant Treatment for Localized Renal Cell Carcinoma* (PROTECT), en el cual se realizará la comparación entre la administración de placebo y la terapia adyuvante con pazopanib en individuos con CCR de alto riesgo que han recibido tratamiento quirúrgico.



+ Información adicional en  
[www.sicisalud.com/dato/resiic.php/133838](http://www.sicisalud.com/dato/resiic.php/133838)

## 10 - Comparan Dos Esquemas de Terapia en Mujeres con Cáncer de Ovario Recurrente

Monk B, Herzog T, Poveda A y colaboradores

*European Journal of Cancer* 48(15):2361-2368, Oct 2012

La terapia de primera línea para las mujeres con cáncer de ovario epitelial avanzado consiste en la cirugía citorréductora y la quimioterapia basada en taxanos y agentes con platino. En cambio, el tratamiento de elección para las pacientes con enfermedad metastásica todavía no se ha definido, en principio porque ninguna de las estrategias evaluadas ha mostrado ventajas importantes en términos de la supervivencia global (SG). En 2003, el *International Collaborative Ovarian Neoplasm (ICON) Group* y el *Arbeitsgemeinschaft Gynaekologische Onkologie* (AGO) comunicaron los resultados globales de dos estudios internacionales y aleatorizados (ICON4 y OVAR-2.2) que evaluaron la eficacia del paclitaxel en combinación con agentes con platino en mujeres tratadas previamente por cáncer de ovario. Las curvas

de la supervivencia reflejaron ventajas a favor de la terapia con paclitaxel más platino (*hazard ratio* [HR] de 0.82;  $p = 0.02$ ).

En otro estudio de 2004, la terapia con doxorubicina liposomal pegilada (DLP) prolongó significativamente la SG en comparación con el tratamiento con topotecán, en enfermas con cáncer de ovario recurrente. El beneficio fue más importante en las pacientes con tumores sensibles al platino (intervalo libre de platino [ILP] de por lo menos 6 meses).

La trabectedina es un agente antineoplásico aislado inicialmente del tunicado marino *Ecteinascidia*; en la actualidad se lo produce en forma sintética. Debido a que presenta efectos sinérgicos con la DLP, en un estudio (OVA301) se comparó la eficacia de DLP respecto de DLP más trabectedina en mujeres con cáncer de ovario recurrente. La combinación de DLP más trabectedina se asoció con prolongación significativa de la supervivencia libre de progresión (SLP) y del índice de respuesta global (IRG), respecto del tratamiento con DLP. El 63% de las pacientes asignadas a la terapia combinada presentaron neutropenia de grados 3 o 4. Por otra parte, los resultados preliminares comunicados en mayo de 2008, luego de que se produjeran 300 fallecimientos, sugirieron cierto beneficio en términos de la SG, en las enfermas asignadas a DLP más trabectedina (HR = 0.85). En la presente ocasión, los autores refieren los resultados finales del OVA301, con un total de 522 eventos.

En el OVA301 se incluyeron pacientes con cáncer de ovario epitelial confirmado por histopatología, resistente o sensible a los agentes con platino (ILP < 6 meses o de 6 meses en adelante, respectivamente). Además, las enfermas debían presentar 2 puntos o menos en el *Eastern Cooperative Oncology Group* (ECOG-PS) para la valoración del estado general, y enfermedad evaluable según el *Response Evaluation Criteria in Solid Tumors* (RECIST). El ILP se determinó mediante los estudios radiológicos sin tener en cuenta los niveles séricos del marcador CA125. Para los análisis, las enfermas se clasificaron según el estado general (0 a 1 punto respecto de 2 puntos) y la sensibilidad de la enfermedad a los agentes con platino (tumores sensibles y tumores resistentes).

En el estudio se comparó el tratamiento con DLP en dosis de 30 mg/m<sup>2</sup> en infusión de 90 minutos seguida de trabectedina, en dosis de 1.1 mg/m<sup>2</sup> en infusión de 3 horas, cada 3 semanas, respecto de la administración de DLP, 50 mg/m<sup>2</sup>, en infusión de 90 minutos cada 4 semanas. Todas las enfermas habían recibido con anterioridad tratamiento para el cáncer de ovario avanzado y en todas se comprobó falta de respuesta a la quimioterapia de primera línea basada en el platino. La seguridad de los esquemas terapéuticos se valoró con el esquema *National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events*. El criterio principal de valoración fue la SLP, es decir el intervalo entre la aleatorización a la terapia y la progresión de la enfermedad o el fallecimiento. Los criterios secundarios de análisis consistieron en la SG, el IRG (persistencia de la respuesta durante 4 semanas

o más, según los criterios RECIST) y la duración de la respuesta. El presente análisis de la SG se llevó a cabo luego de que se produjeran 522 defunciones. Diversos estudios previos en las pacientes con cáncer de ovario recurrente revelaron que el ILP y el estado general son los principales factores predictivos pronósticos; por este motivo, dichos factores fueron contemplados al momento de la asignación a las ramas del estudio. En los modelos finales de Cox se efectuaron los ajustes según el ILP, el puntaje ECOG-PS, la raza, los niveles basales de CA125, el compromiso basal del hígado y los pulmones y la SG en el contexto de la terapia previa con taxanos.

El presente ensayo abierto, aleatorizado y controlado de fase III abarcó 672 enfermas de 124 centros en 21 países. Si bien las características demográficas y clínicas (incluso la sensibilidad al platino) fueron semejantes en los dos grupos de terapia, las pacientes asignadas a la monoterapia con DLP tuvieron un ILP (período desde el final de la terapia inicial con platino hasta la progresión de la enfermedad) significativamente más prolongado respecto de las mujeres que recibieron tratamiento combinado con DLP más trabectedina (13.3 meses y 10.6 meses, respectivamente,  $p = 0.009$ ).

El análisis de la SG se realizó con todos los datos disponibles hasta noviembre de 2010, momento para el cual se habían registrado 522 defunciones: 258 en el grupo de DLP más trabectedina y 264 en el grupo de DLP (76.6% y 78.8%, respectivamente). El tratamiento con DLP más trabectedina se asoció con una disminución del riesgo de mortalidad de 14% en comparación con la terapia con DLP (HR = 0.86; intervalo de confianza [IC] del 95%: 0.72 a 1.02;  $p = 0.084$ ); la diferencia, sin embargo, no fue significativa al considerar el límite estadístico de  $p < 0.05$ . La mediana de la SG fue de 22.2 meses en el grupo de DLP más trabectedina y de 18.9 meses en el grupo de DLP. Los índices de supervivencia a los 12, 24 y 30 meses fueron de 74%, 45% y 37%, respectivamente, en el grupo de terapia combinada en comparación con 68%, 41% y 31% en el mismo orden, en las pacientes tratadas con DLP.

Se encontró una diferencia significativa en la media del ILP a favor del grupo de DLP, a pesar de que en la estratificación se tuvo en cuenta la sensibilidad a los agentes con platino; por lo tanto, las pacientes se clasificaron en tres grupos según el ILP: menos de 6 meses, 6 a 12 meses y más de 12 meses. Si bien no se obtuvieron conclusiones definitivas, el análisis reveló que las pacientes con ILP más prolongado presentaron SG también más prolongada; de hecho, la mediana de la SG en las enfermas con ILP inferior a los 6 meses, de 6 a 12 meses y de más de 12 meses fue de 13.6 meses, 20.3 meses y 32.5 meses, respectivamente. Los intervalos de confianza del 95% de los tres grupos no se superpusieron, de modo tal que las diferencias fueron realmente importantes.

En los modelos posteriores de Cox, el ILP se consideró una variable continua; el HR fue de 0.77 (IC 95%: 0.65 a 0.91;  $p = 0.0029$ ), un valor que indicó una reducción significativa del riesgo de mortalidad de 23% en las

enfermas asignadas a la terapia combinada con DLP más trabectedina. El HR de la SG fue de 0.82 (IC 95%: 0.69 a 0.98;  $p = 0.029$ ) en los modelos finales en los cuales se consideraron los restantes parámetros de confusión tales como el puntaje ECOG-PS, la raza, los niveles basales de CA125, la edad, el compromiso hepático y pulmonar y la terapia previa con taxanos. Por ende, los resultados sugirieron una ventaja para la terapia combinada en términos de la SG, respecto de la monoterapia con DLP. El beneficio asociado con el tratamiento con DLP más trabectedina se constató en todos los subgrupos de enfermas, con excepción de las pacientes de 65 años o más.

El 73.5% (316 de 430) de las enfermas con tumores sensibles al platino falleció: 71.6% en el grupo de DLP más trabectedina y 75.5% en el grupo de DLP, sin diferencias significativas en la SG entre los grupos (HR = 0.83; IC 95%: 0.67 a 1.04;  $p = 0.106$ ). La mediana de la SG fue de 27 meses en el grupo de DLP más trabectedina y de 24.1 meses en el grupo de monoterapia con DLP. Sin embargo, se comprobó una diferencia en la SG en las pacientes con ILP de 6 a 12 meses: mediana de la SG de 22.4 meses y 16.4 meses en el grupo de DLP más trabectedina y DLP, respectivamente (HR = 0.64;  $p = 0.0027$ ).

El 85.1% (206 de 242) de las pacientes con tumores resistentes al platino falleció: 85.7% en el grupo de DLP más trabectedina y 84.6% en el grupo de DLP. La terapia combinada no se asoció con ventajas sobre la supervivencia (HR = 0.92; IC 95%: 0.70 a 1.21;  $p = 0.545$ ). La mediana de la SG fue de 14.2 meses y 12.4 meses en los grupos de DLP más trabectedina y de DLP, respectivamente.

La mediana del intervalo desde la asignación inicial hasta el tratamiento posterior con agentes con platino fue mayor en el grupo de DLP más trabectedina: 18.1 meses en comparación con 11.8 meses en las enfermas que sólo recibieron DLP (HR = 0.68; IC 95%: 0.55 a 0.84;  $p = 0.0003$ ). La mediana de la SG desde la terapia siguiente con platino fue similar en los dos grupos (16.9 meses en las mujeres tratadas con DLP más trabectedina y 15.2 meses en las enfermas asignadas a DLP; HR = 0.96).

Los resultados preliminares del OVA301 motivaron la aprobación en Europa de la combinación de trabectedina más DLP para las pacientes con cáncer de ovario recurrente sensible a la terapia basada en platino. Sin embargo, la *US Food and Drug Administration* (FDA) solicitó más información para la aprobación. Aunque el presente estudio aleatorizado de fase III no demostró mejorías en la SG, el análisis con ajuste según los factores pronósticos de la SG sugirió efectos beneficiosos de la trabectedina más DLP (HR = 0.82) si los grupos hubiesen sido perfectamente comparables en términos del ILP.

De hecho, los autores recuerdan que las pacientes con cáncer de ovario que responden a la quimioterapia con platino tienen bastante probabilidad de presentar una evolución favorable a tratamientos posteriores con los mismos agentes; en este contexto, los índices más altos de respuesta se observaron en aquellas enfermas

que presentaron los ILP más prolongados. En un estudio previo, los índices de respuesta objetiva fueron de 20% a 30% en las mujeres con ILP de 6 a 12 meses en comparación con 60% a 70% en las pacientes con ILP de 18 a 24 meses. Cabe destacar que si bien el ILP es una variable continua en el tiempo, es habitual clasificar los tumores en sensibles o resistentes a la terapia con platino cuando el ILP es de 6 meses o más y de menos de 6 meses, respectivamente. Los hallazgos del presente estudio confirmaron la importancia pronóstica del ILP en términos de la SG en el cáncer de ovario tratado con esquemas de segunda línea. Sin embargo, en los estudios futuros será necesario evitar las disparidades entre los grupos de tratamiento, en relación con el ILP.

En la presente investigación, la mediana de la SG en las mujeres con cáncer de ovario resistente a la quimioterapia con platino, tratadas con trabectedina más DLP, fue de 14.2 meses en comparación con 12.4 meses en el grupo de DLP. Los valores se incrementaron a 27 y 24.1 meses, respectivamente, cuando el ILP fue de 6 meses o mayor.

Una de las limitaciones del OVA301 tiene que ver con la inclusión de enfermas con tumores sensibles y resistentes al platino; además, por el momento se desconoce si la quimioterapia basada en platino es superior a los esquemas que no incluyen estos agentes, en las pacientes con cáncer de ovario en recidiva. En cambio, se considera que la terapia combinada es superior en eficacia a la monoterapia en los cánceres de ovario sensibles al platino. El *International Ovarian Cancer Patients Treated with Yondelis* (IN-OVA-T-YON) es un estudio actualmente en marcha destinado a comparar la eficacia de la trabectedina más DLP respecto de carboplatino más DLP en pacientes con ILP de 6 a 12 meses. Hasta tanto se conozcan los resultados de dicha investigación no pueden establecerse conclusiones definitivas sobre las terapias combinadas sin platino en el cáncer de ovario recurrente inicialmente sensible a la quimioterapia basada en platino; por lo tanto, concluyen los expertos, las recomendaciones actualmente vigentes no deberían, por ahora, ser modificadas.



+ Información adicional en  
[www.siicsalud.com/dato/resiic.php/133817](http://www.siicsalud.com/dato/resiic.php/133817)

## 11 - La Radioterapia Podría ser Innecesaria en un Subgrupo de Pacientes Añosas con Cáncer de Mama

Smith B, Buchholz T

*Journal of Clinical Oncology* 31(19):2367-2368, Jul 2013

La radioterapia desempeña un papel relevante en el abordaje multidisciplinario de la mayoría de las pacientes con cáncer de mama. Este tratamiento reduce el riesgo de recurrencia local y de metástasis a distancia en mujeres en las que se efectuó una cirugía de preservación mamaria. Sin embargo, se advierte que la radioterapia se vincula con los inconvenientes y

costos de la aplicación de sesiones diarias durante 3 a 6 semanas. Si bien se ha intentado definir potenciales subgrupos de pacientes con cáncer de mama en quienes podría evitarse la radioterapia, la mayor parte de los ensayos aleatorizados no se asociaron con resultados favorables.

No obstante, en el estudio 9343 del *Cancer and Leukemia Grupo B* (CALGB) se describió que las mujeres mayores de 70 años con cáncer de mama en estadio I que expresan receptores para estrógenos, tratadas mediante cirugía de preservación mamaria y administración adyuvante de tamoxifeno, presentaron una reducida tasa de recurrencia local después de 5 años aún sin radioterapia. Se admite que el estudio fue diseñado para definir la superioridad de la terapia radiante en términos de la reducción de la probabilidad de recurrencia. En la actualización de los datos con seguimiento durante 10 años, se comprobó que la tasa de recidiva mamaria era del 10% en la mujeres que no recibieron radioterapia, mientras que alcanzaba al 2% en aquellas en las que se indicó terapia radiante ( $p < 0.001$ ). Estos resultados fueron congruentes con informes previos, en los cuales se manifestó que las pacientes con cáncer de mama y receptores estrogénicos positivos requieren décadas de seguimiento para definir el riesgo real de recurrencia y la magnitud de los beneficios del tratamiento.

Por otra parte, se reconoce que la cantidad de participantes del estudio CALGB 9343 no permitió un análisis definitivo de los subgrupos en función de la estratificación por características de las pacientes o del tumor. No se ha establecido si el cálculo de riesgo de recurrencia informado en ese estudio puede extrapolarse a mujeres añosas con tumores de alto grado o invasión del espacio linfovascular, entre otros. En este sentido, en un posterior estudio en el cual se incluyeron pacientes mayores de 70 años con características semejantes a las participantes del protocolo CALGB 9343, se observó que la edad y el grado histológico modificaban de modo significativo el riesgo de una posterior mastectomía. Asimismo, se describieron beneficios limitados de la radioterapia en mujeres añosas con enfermedad de grado leve a moderado; no obstante, la terapia radiante se correlacionó con reducción significativa del riesgo absoluto de mastectomía en pacientes con tumores de alto grado de entre 70 y 74 años. Se hace énfasis en que las participantes del estudio CALGB 9343 requirieron 5 años de terapia hormonal, pero no se informó la proporción de cumplimiento de esta indicación. La adhesión a la terapia se considera relevante, dado que esta estrategia se asocia con una reducción del 50% en el riesgo de recurrencia del cáncer de mama. En aquellas mujeres que no aceptan la toxicidad asociada a la terapia hormonal administrada durante 5 años, debería recomendarse la radioterapia a pesar de los resultados del estudio CALGB 9343.

De este modo, se postula que el subgrupo de mujeres añosas con cáncer de mama en estadios precoces y con receptores estrogénicos positivos podría recibir terapia hormonal sin necesidad de administración de

radioterapia. Sin embargo, se propone continuar con la recomendación de terapia radiante en las pacientes de menor edad o con tumores de alto grado histológico.



Información adicional en  
[www.sicssalud.com/dato/insic.php/138553](http://www.sicssalud.com/dato/insic.php/138553)

## 12 - Evaluación de la Posible Incorporación del Bevacizumab a la Terapia de Primera Línea del Cáncer Ovárico

Dyer M, Richardson J, Robertson J, Adam J

*Lancet Oncology* 14(8):689-690, Jul 2013

El *National Institute for Health and Care Excellence* ha publicado recientes normativas para la terapia combinada con bevacizumab, paclitaxel y carboplatino como abordaje de primera elección en mujeres con cáncer avanzado de ovario. La recomendación se fundamentó en los resultados del estudio GOG-0218, de diseño multicéntrico, aleatorizado y controlado, en el cual participaron pacientes con cáncer epitelial ovárico, de las trompas de Falopio o peritoneal primario, en estadio III o IV, que fueron inicialmente tratadas con cirugía de reducción de la masa tumoral (CRMT). A continuación del procedimiento quirúrgico, se dividió a las enfermas en forma aleatoria en 3 grupos. En todos los casos se indicó quimioterapia (paclitaxel y carboplatino en los primeros 6 ciclos, con la adición de un producto a partir del ciclo 2 y hasta el ciclo 22 por hasta 15 meses). Cada ciclo se extendía por 3 semanas. En el grupo de control se agregó placebo (CPP;  $n = 625$ ), mientras que en los grupos de tratamiento se incorporó bevacizumab en una dosis de 15 mg/kg, ya sea en los ciclos 2 a 6 con placebo en los restantes ciclos (CPB15;  $n = 625$ ) o bien con el principio activo en todos los casos (CPB15+;  $n = 623$ ). En un análisis de eficacia definido a partir de la supervivencia libre de progresión (SLP), se informó un beneficio significativo del grupo CPB15+ en comparación con el grupo CPP (18 meses contra 12 meses). En un análisis global que se completó cuando el 46.9% de las participantes habían muerto, se demostró que la mediana de la supervivencia global se había incrementado en 3.2 meses en el grupo CPB15+ cuando se lo comparó con el grupo CPP. Esta diferencia no alcanzaba niveles de significación estadística. Se postuló la posibilidad de confusión en la interpretación, ya que el 40% de las integrantes del grupo CPP y el 20% de las mujeres del grupo CPB15+ habían recibido bevacizumab después de la progresión de la enfermedad.

Los datos del estudio GOG-2018 se complementaron con los resultados del ensayo ICON7, de diseño aleatorizado y abierto, en el cual se evaluó la eficacia y seguridad de una dosis menor de bevacizumab (7.5 mg/kg) en asociación con paclitaxel y carboplatino en pacientes con cáncer epitelial ovárico, de las trompas de Falopio o peritoneal primario, ya sea en estadio III o IV o bien ante formas de alto riesgo en estadios más precoces. En un modelo por intención de tratar, la

diferencia en la mediana de la SLP fue de 2.4 meses a favor del bevacizumab (*hazard ratio* [HR]: 0.87; intervalo de confianza [IC] del 95%: 0.77 a 0.99). Cuando se consideró al subgrupo de mujeres con enfermedad de alto riesgo (estadio III con CRMT insuficiente o estadio IV con CRMT), la diferencia alcanzó los 5.5 meses (HR: 0.73; IC 95%: 0.60 a 0.93). En este subgrupo, un análisis interino permitió demostrar un beneficio del bevacizumab sobre la mediana de supervivencia global de 7.8 meses (36.6 meses contra 28.8 meses; HR: 0.64; IC 95%: 0.48 a 0.85).

Se agrega que la empresa fabricante del bevacizumab elaboró un modelo de evaluación para estimar la rentabilidad relativa del fármaco ante su incorporación, en una dosis aprobada de 15 mg/kg, a la terapia convencional con paclitaxel y carboplatino. El modelo elegido involucraba un período de 10 años, con determinación de SLP, progresión de la enfermedad y mortalidad. Sin embargo, un grupo de evaluación independiente recomendó extender la evaluación a un período más prolongado, dado que se estimó que cerca del 10% de las pacientes podrían continuar con vida más allá de los 10 años de seguimiento. En la evaluación, se informó que la adición del bevacizumab en una dosis de 15 mg/kg podría no constituir una opción rentable en el marco de los recursos del sistema de salud británico. Asimismo, sobre la base de la información disponible, se admitió la falta de necesidad de considerar un nuevo análisis de rentabilidad para la dosis no aprobada de 7.5 mg/kg. Al no recibirse apelaciones de los fabricantes, el comité de evaluación no recomendó la terapia combinada con bevacizumab, paclitaxel y carboplatino como estrategia de primera línea en mujeres con cáncer avanzado de ovario.



+ Información adicional en  
[www.siicsalud.com/dato/insiic.php/138555](http://www.siicsalud.com/dato/insiic.php/138555)



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



# Autoevaluaciones de lectura

Trabajos Distinguidos Oncología 22 (2013) 29-30

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	¿Cuáles son los efectos de la quimioterapia neoadyuvante en las mujeres con cáncer de mama primario invasivo?	A) Mejora la supervivencia global. B) Reduce los índices de mastectomía. C) Los beneficios sólo se observan en las mujeres de más de 50 años. D) Ninguna ventaja.
2	¿Cuál es el único método eficaz y establecido para la preservación de la fertilidad masculina?	A) La terapia hormonal. B) La criopreservación de tejido testicular. C) La criopreservación de espermatozoides. D) Ninguno es correcto.
3	¿Qué origen se cree que tienen los andrógenos producidos durante la terapia de privación androgénica en el tratamiento del carcinoma de próstata localizado?	A) Tejido adiposo. B) Exógeno. C) Suprarrenal. D) Tejido tumoral residual.
4	¿Qué efectos tiene el hipotiroidismo asociado con el tratamiento con sunitinib en los enfermos con cáncer de células renales?	A) Prolonga la supervivencia libre de progresión. B) Acorta la supervivencia libre de progresión. C) No ejerce ninguna influencia. D) Los efectos dependen de los niveles basales de la TSH.
5	¿Cuál de las siguientes estrategias es útil para evitar la pérdida de masa ósea que tiene lugar en los pacientes con cáncer de próstata sometidos a terapia de privación androgénica?	A) El aporte de calcio. B) El aporte de vitamina D. C) El aporte de calcio y vitamina D. D) Ninguna de estas opciones.

# Respuestas correctas

Trabajos Distinguidos Oncología 22 (2013) 29-30

TD N°	Respuesta	Fundamento	Opción
1	Ninguna ventaja.	Los resultados de un estudio a largo plazo indican que la quimioterapia neoadyuvante no se asocia con ventajas particulares en términos de la supervivencia global o los índices de mastectomía.	D
2	La criopreservación de esperma.	Las nuevas pruebas permiten concluir que la criopreservación de esperma es un método eficaz de preservación de la fertilidad en hombres con cáncer y el único método establecido.	C
3	Suprarrenal.	La ACTH podría estimular la producción de andrógenos suprarrenales durante la terapia de privación androgénica en el tratamiento del cáncer de próstata.	C
4	Prolonga la supervivencia libre de progresión.	El hipotiroidismo es frecuente entre los enfermos con cáncer de células renales metastásico tratados con sunitinib. El trastorno, sin embargo, se asocia con mayor supervivencia libre de progresión.	A
5	Ninguna de estas opciones.	En los enfermos con cáncer de próstata sometidos a terapia de privación de andrógenos, la ingesta de suplementos con calcio y vitamina D en las dosis habituales no evita la pérdida de masa ósea vinculada con la terapia.	D