

Colección

Trabajos Distinguidos

Serie

Oncología

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

Volumen 24, Número 2, Febrero 2016

Dirección, Comité de expertos, Fuentes científicas 3

Artículos distinguidos

- A - Utilidad de la ultrasonografía endoscópica en el diagnóstico de los linfomas**
Antonio Z. Gimeno García, SIIC 4
- B - El predominio de los linfocitos th17 sobre las células t reguladoras en derrames pleurales de pacientes con cáncer pulmonar implica un perfil proinflamatorio**
Heriberto Prado García, SIIC 10

Informes seleccionados

Reseñas seleccionadas

- 1 - Papel del Análisis de ADN Tumoral Circulante de Cáncer de Pulmón de Células No Pequeñas**
Jiang T, Ren S, Zhou C
Lung Cancer 90(2): 128-134, Nov 2015 12
- 2 - Terapia Dirigida para el Cáncer Gástrico Avanzado. Revisión de Estado Actual y Perspectivas Futuras**
Kanat O, O'Neil B, Shahda S
World Journal of Gastrointestinal Oncology 7(12): 401-410, Dic 2015 13
- 3 - Prevalencia de Genotipo de Papilomavirus Humano de Alto Riesgo y Riesgo Asociado de Lesiones Precancerosas de Cérvix en un Tamizaje Poblacional Grande en Estados Unidos. Información del Ensayo ATHENA.**
Monsonogo J, Cox T, Huh W y colaboradores
Gynecologic Oncology 137(1): 47-54, Abr 2015 15
- 4 - Quimioterapia Estándar con Bevacizumab o sin él para Mujeres con Cáncer de Ovario de Diagnóstico Reciente. Resultados de Supervivencia General en un Ensayo Clínico Aleatorizado en Fase III**
Oza A, Cook A, Perren T y colaboradores
Lancet Oncology 16(8):928-936, Ago 2015 17
- 5 - Dos Décadas Después del Descubrimiento de los Genes BRCA1/2: Recombinación Homóloga, Riesgo de Cáncer Hereditario y Objetivo Terapéutico del Cáncer de Ovario**
Walsh C
Gynecologic Oncology 137(2): 343-350, May 2015 19
- 6 - Bloqueo del Receptor del Factor de Crecimiento Epidérmico en el Cáncer de Cabeza y Cuello**
Martinez-Useros J, Garcia-Foncillas J
Oral Oncology 51(5): 423-430, May 2015 20

Novedades seleccionadas

- 7 - Tendencias en Cáncer de Pulmón**
Behera M, Ragin C, Owonikoko T y colaboradores
Cancer 50-60, Oct 2015 23
- 8 - Expresión Génica en Células de Cáncer de Mama Circulantes**
Mostert B, Sieuwerts A, Sleijfer S y colaboradores
Annals of Oncology 26(3): 510-516, Jul 2014 24
- 9 - Resultado de la Tomografía por Emisión de Positrones como Marcador de Supervivencia**
Choi M, Kollepara SL, Heilbrun LK, Smith D y colaboradores
Clinical Colorectal Cancer 14(1): 35-40, Mar 2015 25
- 10 - Trabectedina en Pacientes con Sarcoma de Tejidos Blandos**
Le Cesne A, Blay J, Penel N y colaboradores
Lancet Oncology 16(3): 312-319, Mar 2015 26

Contacto directo 29
Autoevaluaciones de lectura, Respuestas correctas 30

Conexiones Temáticas

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

Especialidades	Artículos, números
Anatomía Patológica	A
Atención Primaria	5
Bioquímica	5
Cirugía	6
Diagnóstico por Imágenes	A, 9
Diagnóstico por Laboratorio	1, 8
Farmacología	2, 4-7, 10
Gastroenterología	A, 2, 5, 9
Genética Humana	1, 2, 5
Hematología	A
Inmunología	B
Medicina Familiar	5
Medicina Farmacéutica	5
Medicina Interna	A, 1, 2, 5-7, 9, 10
Neumonología	B, 7
Obstetricia y Ginecología	3-5, 8
Salud Pública	B, 3, 7
Urología	5



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, Pablo Bazerque, Daniela Bordalejo, Oscar Bruno, Luis A. Colombato (h), Carlos Crespo, Jorge Daruich, Eduardo de la Puente, Raúl A. De Los Santos, Blanca Diez, Ricardo Druet, Juan Enrique Duhart, Roberto Elizalde, Miguel Falasco, Germán Falke, Juan Gagliardi, Estela Raquel Giménez, María Esther Gómez del Río, Alcides Greca, Vicente Gutiérrez Maxwell, Alfredo Hirschon Prado, Roberto Iérmoli, León Jaimovich, Miguel A. Larguía, Oscar Levalle, Daniel Lewi, Antonio Lorusso, Javier Lotterberger, Néstor P. Marchant, Olindo Martino, Jorge Máspero, Carlos Mautalén, Marcelo Melero, José María Méndez Ribas, José Milei, Alberto Monchablón Espinoza, Oscar Morelli, Amelia Musacchio de Zan, Roberto Nicholson, Domingo Palmero, Omar J. Palmieri, Rodolfo Sergio Pasqualini, Eduardo Pro, Guillermo Roccatagliata, Gonzalo Rubio, Graciela B. Salis, Ariel Sánchez, Graciela Scagliotti, Elsa Segura, Norberto A. Terragno, Roberto Tozzini, Marcelo Trivi, José Vázquez, Juan Carlos Vergottini, 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 Balaguer Vintrolé
P 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/
Trabajos Destacados y Temas Maestros son marcas
y procedimientos internacionales registrados por la
Sociedad Iberoamericana de Información Científica (SIIC).
Prohibida la reproducción total o parcial por cualquier
medio sin previa autorización por escrito de SIIC.

Información adicional en
www.siicsalud.com

Artículo completo en
www.siic.info

Colección

Trabajos Distinguidos

Serie

Oncología

Código Respuesta Rápida
(Quick Response Code, QR)



www.trabajosdistinguidos.com/trabdis.php

Director Científico

Daniel Lewi

Comité de expertos

(en actualización)

Ana María Álvarez, Francisco Arcia Romero, Arturo Beltrán Ortega, Edgardo Bernardello, Jesús Cárdenas Sánchez, René del Castillo, Hernán Cortés Funes, H. Pablo Curutchet, Gustavo De Simone, Carlos Garbino, Javier García Conde, Jaime de la Garza, Jorge Gori, Eduardo Luis Huertas, Bernardo A. Leone, Daniel Lewi, Rogério C. Lilienbaum, Raul Machiavelli, Leonardo McLean, Elizabeth Mickiewicz, José Mordoh, Adolfo Horacio Mosto, Jorge Novelli, Luis Orlandi Jorquera, Miguel Prats Esteve, Berta Roth, Gonzalo Rubio, Joao Sampaio Goesps, J. M. San Román Terán, Julio C. Sánchez Ávalos, Gilberto Schwartzman, Jorge S. Souen, Daniel Torchinsky, Alba de la Torre, Carlos Vallejos Sologubem.

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 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 - Utilidad de la ultrasonografía endoscópica en el diagnóstico de los linfomas

Utility of endoscopic ultrasound in the diagnosis of lymphomas

Antonio Z. Gimeno García

Médico Adjunto de Aparato Digestivo, Unidad de Endoscopia (10ª planta).
Departamento de Gastroenterología, Hospital Universitario de Canarias, Santa Cruz de Tenerife, España

Noemí Hernández Álvarez Buylla, Hospital Universitario de Canarias,
Santa Cruz de Tenerife, España

Adolfo Ortega Sánchez, Hospital Universitario de Canarias, Santa Cruz de Tenerife, España

Enrique Quintero, Hospital Universitario de Canarias, Santa Cruz de Tenerife, España

Acceda a este artículo en
siicsalud

Código Respuesta Rápida
(Quick Response Code, QR)



www.siicsalud.com/dato/arsic.php/128678

Primera edición, www.siicsalud.com: 12/02/2014
Enviar correspondencia a: Antonio Z Gimeno-García, Hospital Universitario de Canarias. Unidad de Endoscopia (10ª planta). Departamento de Gastroenterología, 38004, Islas Canarias, España

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

Abstract

Endoscopic ultrasound is a useful tool in the diagnosis and staging of gastrointestinal neoplasms, as well as in those that involve structures in the vicinity of the digestive tract. Lymphomas are tumors that reveal a high diagnostic difficulty because of the close relationship between the histological subtype and the response to chemotherapy. Therefore, an accurate diagnosis is crucial in the management of the disease. Whereas most gastrointestinal lymphomas are diagnosed and sub-classified using endoscopic biopsies, those involving deep-seated organs or lymph nodes often require invasive procedures to obtain an adequate histological specimen. Endoscopic ultrasound has proven to be accurate in the staging of gastrointestinal lymphomas and may be useful in diagnosing deep-seated lymphoma when fine needle aspiration cytology or biopsy is performed. This manuscript reviews the role of endoscopic ultrasound in gastrointestinal, pancreatic, splenic or nodal lymphoma.

Key words: endoscopic ultrasound, lymphoma, fine needle aspiration cytology

Resumen

La ecoendoscopia digestiva es una herramienta de gran utilidad para el diagnóstico y estadificación de las neoplasias digestivas, así como para aquellas que comprometen estructuras cercanas al tracto digestivo. Los linfomas son neoplasias que albergan una elevada dificultad diagnóstica, y ello se debe a la íntima relación entre el subtipo histológico y la respuesta al tratamiento quimioterapéutico. De esta forma, un diagnóstico preciso es fundamental en el manejo de la enfermedad. Mientras que la mayoría de los linfomas gastrointestinales pueden ser diagnosticados y subclasificados a partir de biopsias endoscópicas, los que afectan a órganos o adenopatías de difícil acceso requieren con frecuencia maniobras invasivas para la obtención de una muestra histológica adecuada. La ecoendoscopia ha demostrado su utilidad en la estadificación de linfomas gastrointestinales y, además, puede ser útil en el diagnóstico de linfomas localizados en órganos o adenopatías de difícil acceso cuando se acompaña del análisis citológico obtenido mediante punción aspiración con aguja fina o biopsia. En este artículo se revisa el papel de la ecoendoscopia digestiva en linfomas gastrointestinales, pancreáticos, esplénicos o ganglionares.

Palabras clave: ultrasonografía endoscópica, linfoma, punción aspiración con aguja fina

Introducción

Los linfomas extraganglionares primarios (LEP) son los más frecuentes entre los linfomas gastrointestinales y son habitualmente diagnosticados mediante la toma de biopsias endoscópicas múltiples.¹ Sin embargo, el diagnóstico de linfomas con afección ganglionar u orgánica es a menudo difícil o comporta elevados riesgos mediante punción percutánea guiada por técnicas de imagen, como la ecografía o ultrasonografía y la tomografía computarizada (TC).^{2,3} De hecho, la mayoría de ellos son diagnosticados mediante procedimientos invasivos y costosos, como toracotomía, laparotomía, mediastinoscopia o laparoscopia. La reciente clasificación de la Organización Mundial de la Salud (OMS)⁴ contempla 70 formas diferentes de linfoma. El pronóstico y el tratamiento de los linfomas cambian radicalmente dependiendo del estadio de la enfermedad y de la clasificación histopatológica, ya que los distintos linfomas tienen poco en común. Asimismo, el

diagnóstico del linfoma ha aumentado su complejidad en los últimos años con el desarrollo de técnicas moleculares e inmunohistoquímicas. Con todo ello, hematólogos y patólogos exigen muestras de elevada calidad para realizar un diagnóstico certero de linfoma, así como su tipificación.^{5,6}

La ultrasonografía endoscópica (USE) es una técnica que combina la imagen endoscópica convencional y la ecográfica. La cercanía a la pared gastrointestinal de la sonda de ecografía, así como a los órganos vecinos, hace de ella una herramienta de gran utilidad para la estadificación de las lesiones de la pared gastrointestinal, la evaluación de órganos, como el páncreas o el bazo, y de adenopatías de difícil acceso mediante otras técnicas. Además, la USE permite realizar punción aspiración con aguja fina (USE-PAAF) o biopsia guiada por ecoendoscopia (USE-B) y obtener muestras citológicas o histológicas de buena calidad para el diagnóstico de distintos tipos de lesiones.^{7,8}

La USE presenta ventajas con respecto a otras técnicas de imágenes, como punción en tiempo real o proximidad a la pared gastrointestinal, lo que reduce el número de complicaciones y riesgo de siembra de células neoplásicas en el trayecto de la aguja y la capacidad de efectuar biopsias de lesiones de pequeño tamaño, difíciles de realizar mediante otros métodos.⁹

En esta revisión se exponen las aplicaciones de esta técnica en los linfomas extraganglionares (gastrointestinales, pancreáticos y esplénicos), así como en el linfoma ganglionar.

Linfomas extraganglionares primarios

La enfermedad linfomatosa constituye con frecuencia un reto diagnóstico. Los LEP constituyen del 25% al 35% de los linfomas no Hodgkin (LNH).^{10,11} El aparato digestivo supone la localización más frecuente (35% a 50%) de los LEP.^{12,13} Entre los LEP del tubo digestivo, el 60% de los casos afectan al estómago.

Los LEP en los cuales la USE tiene algún papel, bien en la estadificación o en el diagnóstico, incluyen, principalmente, los linfomas gastrointestinales, los linfomas pancreáticos y los esplénicos.

Linfomas gastrointestinales

Los linfomas gastrointestinales constituyen la mayoría de los LEP. Entre éstos, los linfomas gástricos primarios suman el 70% del total, y de ellos, los linfomas MALT (tejido linfoide asociado a mucosas) y los linfomas difusos de células grandes tipo B (DLBCL, por su sigla en inglés) son los más frecuentes. Otros más raros son los linfomas del manto, los linfomas foliculares y los linfomas periféricos de células T. La localización gástrica es la más frecuente en el 70% de los casos.¹⁴ El diagnóstico y la tipificación del linfoma se logra habitualmente a partir de biopsias endoscópicas, a menudo realizando macrobiopsias. Una vez diagnosticado y tipificado, el siguiente paso es la estadificación del tumor. La USE es el único procedimiento que permite distinguir con elevada precisión las diferentes capas de la pared gastrointestinal, por lo que se considera la técnica de elección para la estadificación local regional de estos tumores.¹⁵ De esta forma, la ecoendoscopia es capaz de diferenciar estadios T1 m/sm (E1 de la clasificación de Ann Arbor), de T2-T4 (E2) y también de TxN1 (E11).¹⁶

Entre los linfomas gastrointestinales, la USE tiene especial interés en los linfomas tipo MALT. A diferencia del DLBCL, en que la ecoendoscopia tiene escaso impacto en el manejo clínico del paciente, el linfoma MALT no siempre se trata como una enfermedad sistémica, sino que dependerá de la estadificación de este tumor. Las aplicaciones de la USE en el linfoma MALT van dirigidas a la estadificación local regional previa al tratamiento, a la predicción de la respuesta al tratamiento, a la vigilancia de la recurrencia postratamiento y, en los raros casos en los que la biopsia endoscópica es negativa, al diagnóstico citológico o histológico del tumor.

Más del 90% de los linfomas tipo MALT se asocian con infección por *Helicobacter pylori* y varios estudios demuestran que, en estadios tempranos (afección mucosa o submucosa), la enfermedad regresa tras el tratamiento de erradicación.¹⁷⁻¹⁹ Sin embargo, los tumores con invasión más profunda son tratados con quimioterapia o inmunoterapia. La imagen del linfoma MALT por USE no es específica y, por lo tanto, no tiene valor diagnóstico. El linfoma MALT por USE puede simular tanto enfermedades benignas de la pared gástrica, como gastritis crónica

por *H. pylori* o enfermedad de Ménétrier en los estadios tempranos, hasta una linitis plástica en los estadios más avanzados. En un estudio, la apariencia difusa y superficial evaluada mediante USE se correlacionó con linfoma de tipo MALT, mientras que la presencia de una masa gástrica fue más típica del DLBCL.²⁰

En relación con la estadificación local regional, para el estadio T, varias series demuestran una precisión diagnóstica de entre el 80% y el 90%,^{21,22} mientras que, para el estadio N, ésta es de entre el 71% y el 90%,^{21,23} cuando se asocia con USE-PAAF y análisis mediante citometría de flujo, alcanza el 97%.²⁴ Dado que la respuesta al tratamiento de erradicación frente a *H. pylori* se correlaciona con el grado de infiltración del tumor y que, como se ha mencionado, la USE es una técnica ideal para diferenciar las distintas capas de la pared de tracto gastrointestinal, no es de extrañar que esta técnica de imágenes tenga gran valor en la predicción de la respuesta al tratamiento. De esta forma, distintos estudios coinciden en que, cuando la afección por USE es superficial (mucosa con afección submucosa o sin ésta), la probabilidad de curación tras el tratamiento de erradicación es superior al 75%, mientras que, en estadios más avanzados, se reduce notablemente.^{17,25,26}

En relación con la utilidad de la prueba en el seguimiento tras el tratamiento, aunque algunos autores observaron una correlación elevada entre remisión histológica y normalización de la pared gástrica evaluada por USE,^{27,28} otros artículos presentan una correlación entre la imagen ecoendoscópica y la resolución histológica de entre el 33% y el 54%,^{29,30} por lo que, en el momento actual, no se puede recomendar la USE de forma generalizada para el seguimiento del linfoma MALT luego del tratamiento. Por último, la USE-PAAF permite la obtención de material de utilidad para el diagnóstico y la estadificación de la enfermedad, bien a partir de adenopatías regionales o en los raros casos en los que múltiples biopsias gástricas resultan negativas.³¹ El uso de agujas de gran calibre (19 gauge) permite, incluso, obtener muestras histológicas, útiles para el diagnóstico inmunohistoquímico.³²

Linfomas pancreáticos

El linfoma pancreático primario (LPP) es un linfoma extraganglionar infrecuente, que representa únicamente el 0.5% de todas las neoplasias pancreáticas.³³ Los LNH pueden afectar la glándula pancreática hasta en el 30% de los casos, pero en menos de un 1% se pueden considerar como LPP.¹⁰ Para realizar el diagnóstico de LPP, se requieren los siguientes criterios:³⁴ presencia de una masa que afecte predominantemente el páncreas, afección de los ganglios peripancreáticos, ausencia de adenopatías palpables, ausencia de afección mediastínica, ausencia de metástasis hepatoesplénicas y hemograma dentro de los límites normales.

La mayoría de los LPP son LNH DLBCL y, habitualmente, se presentan como masas pancreáticas, por lo que deben ser diferenciadas del mucho más frecuente adenocarcinoma de páncreas, cuyo manejo clínico es radicalmente diferente. Todo esto hace que el diagnóstico de esta entidad sea un verdadero desafío. Tanto la sintomatología clínica como las pruebas de imágenes utilizadas rutinariamente para el diagnóstico de estos linfomas son de poca utilidad para alcanzar un correcto diagnóstico diferencial. Aunque la ecoendoscopia es muy precisa para evaluar el parénquima pancreático, tampoco permite una diferenciación precisa entre ambas entidades.³⁵ Por este motivo es esencial disponer de una confirmación citohistológica.

El examen citológico tiene un papel controvertido pero, a raíz de la reciente revisión de los sistemas de clasificación de la OMS y del sistema europeo-americano,³⁶ se ha incorporado el uso del análisis inmunofenotípico y la citometría de flujo (CF), lo que permite una subclasificación de los linfomas sobre la base de estas técnicas.³⁷ Sólo un estudio ha evaluado la utilidad diagnóstica de la USE-PAAF en el diagnóstico de linfoma pancreático.² Una serie de casos incluyó 14 pacientes con diagnóstico final de linfoma pancreático primario a los cuales se les realizó USE-PAAF.² Los autores evaluaron la rentabilidad diagnóstica de la citología de forma aislada frente a la combinación del análisis citológico y la CF. El diagnóstico final de linfoma se logró en el 84.6% de los pacientes y resultó superior con la combinación de técnicas (30.8% contra 84.6%). Además, en todos los sujetos en los que el diagnóstico de linfoma fue positivo, este se clasificó correctamente mediante la CF. Resultados similares se obtuvieron en otra serie de casos en la cual se llevó a cabo una técnica citológica utilizando una fijación de la muestra con metanol (citología en base líquida), la cual podría mejorar la rentabilidad diagnóstica de la citología convencional.³⁵

Por todo lo descrito, se puede concluir que la USE-PAAF es un procedimiento eficaz y seguro en el diagnóstico de los LPP y, por lo tanto, se podría evitar la realización de procedimientos más invasivos.

Linfomas esplénicos

El linfoma es una de las etiologías más frecuentes de lesiones focales esplénicas. No obstante, los valores de incidencia varían dependiendo de la serie analizada.³⁸ Los linfomas con compromiso exclusivo del bazo son mucho más infrecuentes. Aunque estas lesiones pueden ser diagnosticadas mediante biopsia percutánea, este método puede incrementar el riesgo de complicaciones, debido a que el bazo está rodeado de estructuras como el pulmón, el riñón izquierdo y el colon, además del riesgo de hemorragia secundaria a la punción del hilio esplénico.³ Asimismo, la precisión de las técnicas percutáneas se encuentra comprometida por la distancia entre la aguja y el órgano que se pretende puncionar, y este aspecto resulta de mayor relevancia en las lesiones pequeñas. Varios estudios han demostrado la eficacia de la PAAF realizada por técnicas percutáneas en el diagnóstico de los trastornos linfoproliferativos.^{39,40} Un estudio multicéntrico italiano evaluó la eficacia y seguridad de la punción percutánea de lesiones esplénicas en 398 pacientes.³ El linfoma fue el diagnóstico más frecuente y la precisión diagnóstica mediante citología e histología fue similar (88.4% y 88.3%, respectivamente). Sin embargo, estos esperanzadores resultados no han sido corroborados en otros estudios que ofrecen una precisión diagnóstica tan baja como del 25% de los aspirados esplénicos de pacientes con sospecha de linfoma.⁴¹

La USE-PAAF es una prueba segura y precisa en la evaluación de las alteraciones esplénicas. En relación con otros métodos, esta técnica ofrece una serie de ventajas únicas que pueden reducir el riesgo de complicaciones e incrementar la precisión diagnóstica, como la escasa distancia entre el transductor de ecografía y el bazo, y ofrecer una imagen en tiempo real. Tres series de casos que incluyeron un total de 23 pacientes han evaluado la utilidad de la USE-PAAF en lesiones focales esplénicas.^{38,42,43} El diagnóstico de linfoma fue correctamente establecido en el 75% de los casos. Además, en todos ellos, fue po-

sible determinar el subtipo. No se produjeron complicaciones relevantes.

Linfomas ganglionares

La evaluación histológica es el *gold standard* para el diagnóstico final de linfoma,⁴ mientras que el valor de la citología es controvertido. Algunos autores defienden que el uso del examen citológico combinado con inmunotipificación mediante la CF podría obviar procedimientos más invasivos para el estudio de esta enfermedad.^{37,44,45} La citología combinada con la CF es especialmente útil para diferenciar linfocitos B reactivos de las células B monoclonales y, por lo tanto, en muchos centros se utilizan estas técnicas como estudio inicial ante la sospecha de un linfoma ganglionar.⁴⁶ Varios trabajos demuestran la eficacia de la citología en el diagnóstico de linfomas ganglionares. En investigaciones mediante punción percutánea, la sensibilidad y la precisión diagnóstica varían entre el 66% y el 90% y entre el 60% y el 80%, respectivamente.⁴⁷⁻⁴⁹ La CF es también muy útil para determinar el subtipo de linfoma. Varios estudios, todos ellos de diseño retrospectivo, han utilizado la USE-PAAF en combinación con la CF para el diagnóstico de linfoma ganglionar.^{31,45,50-54} El uso de la CF incrementó notablemente la sensibilidad (72.7% a 100%) y especificidad (93% a 100%) para el diagnóstico de linfoma amparado con el análisis citológico (sensibilidad y especificidad de 30.8% a 87% y de 0% a 100%, respectivamente). Las limitaciones de la CF incluyen la dificultad diagnóstica de los linfomas de células T, dado que, habitualmente, éstos expresan marcadores encontrados frecuentemente en linfocitos T maduros y linfoma de Hodgkin, debido a la rareza de las células de Reed-Sternberg en muestras citológicas y la ausencia de monoclonalidad.^{55,56} Estos problemas pueden ser solventados con la obtención de muestras para histología mediante la USE. Actualmente, se dispone de agujas de grueso calibre (19 gauge) con las cuales es posible obtener una muestra para análisis histológico.

Este aspecto ha sido evaluado en varios estudios, en los cuales se utilizaron muestras histológicas obtenidas por USE para la subclasificación del linfoma.^{32,42,57-59} Fueron incluidos en total 240 pacientes, en general se utilizó una aguja gruesa para la toma de la muestra (Quick Core Needle™, Cook Endoscopy, Winston Salem, EE.UU., o aguja de citología de 19 gauge) y, en todos ellos, se realizó una evaluación citológica, por CF e inmunohistoquímica. En general, el diagnóstico de linfoma se logró en el 94% de los casos y la subclasificación según la OMS fue posible en el 85%.

En 29 casos no fue posible la subclasificación del linfoma. Los resultados falsos negativos fueron atribuidos a una importante necrosis del tumor,⁵⁸ a una insuficiente cantidad de material⁵⁹ y a limitaciones técnicas relacionadas con el tipo de aguja o el calibre (Quick Core Needle™, Cook Endoscopy Inc, Limerick, Irlanda).⁵⁸

Sólo han sido comunicadas siete complicaciones (2.9%), la mayoría de escasa relevancia: tres casos de hematoma submucoso, un caso de dolor abdominal leve, dos casos de fiebre tras el procedimiento.^{42,57-59} Se informó un fallecimiento secundario a hemorragia secundaria a várices, aunque no fue asociado por los autores al procedimiento.⁵⁹

Conclusión

La USE es una herramienta de gran utilidad para la estadificación locorregional del linfoma MALT, así como un buen predictor de respuesta al tratamiento de erradicación. Asimismo, la USE-PAAF es una técnica útil en pa-

cientes con sospecha de linfoma localizado en órganos cuya punción por otras técnicas es difícil por su acceso o en la que supone un elevado riesgo para el paciente, como es el caso de la glándula pancreática o el bazo.

Además, el desarrollo tecnológico en este campo hace posible la obtención de muestras histológicas, así como obviar, en muchos casos, procedimientos diagnósticos más invasivos.

Copyright © Sociedad Iberoamericana de Información Científica (SIIC), 2016
www.sicialud.com

Los autores no manifiestan conflictos de interés.

Lista de abreviaturas y siglas

LEP, linfomas extraganglionares primarios; TC, tomografía computarizada; OMS, Organización Mundial de la Salud; USE, ultrasonografía endoscópica; USE-PAAF, punción aspiración con aguja fina guiada por USE; USE-B, biopsia guiada por ecoendoscopia; LNH, linfoma no Hodgkin; MALT, tejido linfoide asociado a mucosas; DLBCL, linfomas difusos de células grandes tipo B; LPP, linfoma pancreático primario; CF, citometría de flujo.

Cómo citar este artículo

Gimeno García AZ, Hernández Álvarez Buylla N, Ortega Sánchez A, Quintero E. Utilidad de la ultrasonografía endoscópica en el diagnóstico de los linfomas. *Trabajos Distinguidos Oncología* 24(2):4-8, Ene 2016.

How to cite this article

Gimeno García AZ, Hernández Álvarez Buylla N, Ortega Sánchez A, Quintero E. Utility of endoscopic ultrasound in the diagnosis of lymphomas. *Trabajos Distinguidos Oncología* 24(2):4-8, Ene 2016.

Autoevaluación del artículo

La ecoendoscopia digestiva se utiliza para distintas facetas del abordaje de los linfomas.

¿Para cuál de estas indicaciones se emplea en forma habitual la ecoendoscopia digestiva en pacientes con linfoma?

A, Estadificación del linfoma gastrointestinal; B, Diagnóstico del linfoma gastrointestinal; C, Vigilancia tras el tratamiento del linfoma intestinal para detectar tempranamente la recurrencia; D, Todas son correctas; E, Ninguna de las anteriores es correcta.

Verifique su respuesta en www.sicialud.com/dato/evaluaciones.php/128678

Bibliografía

- Fischbach W, Dragosics B, Kolve-Goebeler ME, et al. Primary gastric B-cell lymphoma: results of a prospective multicenter study. The German-Austrian Gastrointestinal Lymphoma Study Group. *Gastroenterology* 119:1191-202, 2000.
- Khashab M, Mokadem M, DeWitt J, et al. Endoscopic ultrasound-guided fine-needle aspiration with or without flow cytometry for the diagnosis of primary pancreatic lymphoma - a case series. *Endoscopy* 42:228-31.
- Civardi G, Vallisa D, Berte R, et al. Ultrasound-guided fine needle biopsy of the spleen: high clinical efficacy and low risk in a multicenter Italian study. *Am J Hematol* 67:93-9, 2001.
- Swerdlow, SH, Campo E, Harris NL, Jaffe ES, Pileri SA, Stein H, Thiele J, Vardiman JW. (eds). WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues, 4th edn. IARC Press: Lyon, 2008.
- Kwan V, Gottlieb D. Endoscopic ultrasound-fine needle aspiration for the diagnosis of lymphoma: are we there yet? *J Gastroenterol Hepatol* 24:1808-9, 2009.
- Armitage JO. How I treat patients with diffuse large B-cell lymphoma. *Blood* 110:29-36, 2007.
- Nguyen P, Feng JC, Chang KJ. Endoscopic ultrasound (EUS) and EUS-guided fine-needle aspiration (FNA) of liver lesions. *Gastrointest Endosc* 50:357-61, 1999.
- Crowe DR, Eloubeidi MA, Chheng DC, Jhala NC, Jhala D, Eltoun IA. Fine-needle aspiration biopsy of hepatic lesions: computerized tomographic-guided versus endoscopic ultrasound-guided FNA. *Cancer* 108:180-5, 2006.
- Jenssen C, Dietrich CF. Endoscopic ultrasound-guided fine-needle aspiration biopsy and trucut biopsy in gastroenterology - An overview. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 23:743-59, 2009.
- Freeman C, Berg JW, Cutler SJ. Occurrence and prognosis of extranodal lymphomas. *Cancer* 29:252-60, 1972.
- Gospodarowicz MK, Sutcliffe SB, Brown TC, Chua T, Bush RS. Patterns of disease in localized extranodal lymphomas. *J Clin Oncol* 5:875-80, 1987.
- Dragosics B, Bauer P, Radaszkiewicz T. Primary gastrointestinal non-Hodgkin's lymphomas. A retrospective clinicopathologic study of 150 cases. *Cancer* 55:1060-73, 1985.
- Nakamura S, Akazawa K, Yao T, Tsuneyoshi M. A clinicopathologic study of 233 cases with special reference to evaluation with the MIB-1 index. *Cancer* 76:1313-24, 1995.
- Koch P, Del Valle F, Berdel WE, et al. Primary gastrointestinal non-Hodgkin's lymphoma: I. Anatomic and histologic distribution, clinical features, and survival data of 371 patients registered in the German Multicenter Study GIT NHL 01/92. *J Clin Oncol* 19:3861-73, 2001.
- Caletti G, Fusaroli P, Bocus P. Endoscopic ultrasonography. *Digestion* 59:509-29, 1998.
- Ruskone-Fourmestraux A, Dragosics B, Morgner A, Wotherspoon A, De Jong D. Paris staging system for primary gastrointestinal lymphomas. *Gut* 52:912-3, 2003.
- Fischbach W, Goebeler-Kolve ME, Dragosics B, Greiner A, Stolte M. Long term outcome of patients with gastric marginal zone B cell lymphoma of mucosa associated lymphoid tissue (MALT) following exclusive Helicobacter pylori eradication therapy: experience from a large prospective series. *Gut* 53:34-7, 2004.
- Eck M, Schmausser B, Haas R, Greiner A, Czub S, Muller-Hermelink HK. MALT-type lymphoma of the stomach is associated with Helicobacter pylori strains expressing the CagA protein. *Gastroenterology* 112:1482-6, 1997.
- Carlson SJ, Yokoo H, Vanagunas A. Progression of gastritis to monoclonal B-cell lymphoma with resolution and recurrence following eradication of Helicobacter pylori. *JAMA* 275:937-9, 1996.
- Suekane H, Iida M, Yao T, Matsumoto T, Masuda Y, Fujishima M. Endoscopic ultrasonography in primary gastric lymphoma: correlation with endoscopic and histologic findings. *Gastrointest Endosc* 39:139-45, 1993.
- Schuder G, Hildebrandt U, Kreissler-Haag D, Seitz G, Feifel G. Role of endosonography in the surgical management of non-Hodgkin's lymphoma of the stomach. *Endoscopy* 25:509-12, 1993.
- Caletti G, Barbara L. Gastric lymphoma: difficult to diagnose, difficult to stage? *Endoscopy* 25:528-30, 1993.
- Fischbach W, Goebeler-Kolve ME, Greiner A. Diagnostic accuracy of EUS in the local staging of primary gastric lymphoma: results of a prospective, multicenter study comparing EUS with histopathologic stage. *Gastrointest Endosc* 56:696-700, 2002.
- Wiersema MJ, Gatzimos K, Nisi R, Wiersema LM. Staging of non-Hodgkin's gastric lymphoma with endosonography-guided fine-needle aspiration biopsy and flow cytometry. *Gastrointest Endosc* 44:734-6, 1996.
- Nobre-Leitao C, Lage P, Cravo M, et al. Treatment of gastric MALT lymphoma by Helicobacter pylori eradication: a study controlled by endoscopic ultrasonography. *Am J Gastroenterol* 93:732-6, 1998.
- El-Zahabi LM, Jamali FR, El H, II, et al. The value of EUS in predicting the response of gastric mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma to Helicobacter pylori eradication. *Gastrointest Endosc* 65:89-96, 2007.
- Pavlick AC, Gerdes H, Portlock CS. Endoscopic ultrasound in the evaluation of gastric small lymphocytic mucosa-associated lymphoid tumors. *J Clin Oncol* 15:1761-6, 1997.
- Levy M, Hammel P, Lamarque D, et al. Endoscopic ultrasonography for the initial staging and follow-up in patients with low-grade gastric lymphoma of mucosa-associated lymphoid tissue treated medically. *Gastrointest Endosc* 46:328-33, 1997.
- Puspok A, Raderer M, Chott A, Dragosics B, Gangl A, Schofl R. Endoscopic ultrasound in the follow up and response assessment of patients with primary gastric lymphoma. *Gut* 51:691-4, 2002.
- Di Raimondo F, Caruso L, Bonanno G, et al. Is endoscopic ultrasound clinically useful for follow-up of gastric lymphoma? *Ann Oncol* 18:351-6, 2007.
- Mehra M, Tamhane A, Eloubeidi MA. EUS-guided FNA combined with flow cytometry in the diagnoses of suspected or recurrent intrathoracic or retroperitoneal lymphoma. *Gastrointest Endosc* 62:508-13, 2005.
- Yasuda I, Tsurumi H, Omar S, et al. Endoscopic ultrasound-guided fine-needle aspiration biopsy for lymphadenopathy of unknown origin. *Endoscopy* 38:919-24, 2006.
- Zucca E, Roggero E, Bertoni F, Cavalli F. Primary extranodal non-Hodgkin's lymphomas. Part 1: Gastrointestinal, cutaneous and genitourinary lymphomas. *Ann Oncol* 8:727-37, 1997.
- Behrns KE, Sarr MG, Strickler JG. Pancreatic lymphoma: is it a surgical disease? *Pancreas* 9:662-7,

- 1994.
35. Kochman ML. EUS in pancreatic cancer. *Gastrointest Endosc* 56:S6-S12, 2002.
 36. Hehn ST, Grogan TM, Miller TP. Utility of fine-needle aspiration as a diagnostic technique in lymphoma. *J Clin Oncol* 22:3046-52, 2004.
 37. Young NA, Al-Saleem TI, Ehya H, Smith MR. Utilization of fine-needle aspiration cytology and flow cytometry in the diagnosis and subclassification of primary and recurrent lymphoma. *Cancer* 84:252-61, 1998.
 38. Fritscher-Ravens A, Mylonaki M, Pantas A, Topalidis T, Thonke F, Swain P. Endoscopic ultrasound-guided biopsy for the diagnosis of focal lesions of the spleen. *Am J Gastroenterol* 98:1022-7, 2003.
 39. Caraway NP, Fanning CV. Use of fine-needle aspiration biopsy in the evaluation of splenic lesions in a cancer center. *Diagn Cytopathol* 16:312-6, 1997.
 40. Robins DB, Katz RL, Swan F, Jr., Atkinson EN, Ordonez NG, Huh YO. Immunotyping of lymphoma by fine-needle aspiration. A comparative study of cytosin preparations and flow cytometry. *Am J Clin Pathol* 101:569-76, 1994.
 41. Jansson SE, Bondestam S, Heinonen E, Grohn P, Vuopio P. Value of liver and spleen aspiration biopsy in malignant diseases when these organs show no signs of involvement in sonography. *Acta Med Scand* 213:279-81, 1983.
 42. Iwashita T, Yasuda I, Tsurumi H, et al. Endoscopic ultrasound-guided fine needle aspiration biopsy for splenic tumor: a case series. *Endoscopy* 41:179-82, 2009.
 43. Eloubeidi MA, Varadarajulu S, Eltoun I, Jhala D, Chhieng DC, Jhala NC. Transgastric endoscopic ultrasound-guided fine-needle aspiration biopsy and flow cytometry of suspected lymphoma of the spleen. *Endoscopy* 38:617-20, 2006.
 44. Meda BA, Buss DH, Woodruff RD, et al. Diagnosis and subclassification of primary and recurrent lymphoma. The usefulness and limitations of combined fine-needle aspiration cytology and flow cytometry. *Am J Clin Pathol* 113:688-99, 2000.
 45. Stacchini A, Carucci P, Pacchioni D, et al. Diagnosis of deep-seated lymphomas by endoscopic ultrasound-guided fine needle aspiration combined with flow cytometry. *Cytopathology* 23:50-6.
 46. Steinfurt DP, Conron M, Tsui A, et al. Endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration for the evaluation of suspected lymphoma. *J Thorac Oncol* 5:804-9.
 47. Cafferty LL, Katz RL, Ordonez NG, Carrasco CH, Cabanillas FR. Fine needle aspiration diagnosis of intraabdominal and retroperitoneal lymphomas by a morphologic and immunocytochemical approach. *Cancer* 65:72-7, 1990.
 48. Carrasco CH, Richli WR, Lawrence D, Katz RL, Wallace S. Fine needle aspiration biopsy in lymphoma. *Radiol Clin North Am* 28:879-83, 1990.
 49. Cartagena N, Jr., Katz RL, Hirsch-Ginsberg C, Childs CC, Ordonez NG, Cabanillas F. Accuracy of diagnosis of malignant lymphoma by combining fine-needle aspiration cytology with immunocytochemistry and in selected cases, Southern blotting of aspirated cells: a tissue-controlled study of 86 patients. *Diagn Cytopathol* 8:456-64, 1992.
 50. Stelow EB, Lai R, Bardales RH, et al. Endoscopic ultrasound-guided fine-needle aspiration of lymph nodes: the Hennepin County Medical Center experience. *Diagn Cytopathol* 30:301-6, 2004.
 51. Ribeiro A, Vazquez-Sequeiros E, Wiersema LM, Wang KK, Clain JE, Wiersema MJ. EUS-guided fine-needle aspiration combined with flow cytometry and immunocytochemistry in the diagnosis of lymphoma. *Gastrointest Endosc* 53:485-91, 2001.
 52. Pugh JL, Jhala NC, Eloubeidi MA, et al. Diagnosis of deep-seated lymphoma and leukemia by endoscopic ultrasound-guided fine-needle aspiration biopsy. *American J Clin Pathol* 125:703-9, 2006.
 53. Miletic Z, Gizdic B, Stoos-Veic T, et al. Flow cytometric analysis of deep-seated lymph nodes. *Coll Antropol* 34:377-80, 2010.
 54. Al-Haddad M, Savabi MS, Sherman S, et al. Role of endoscopic ultrasound-guided fine-needle aspiration with flow cytometry to diagnose lymphoma: a single center experience. *J Gastroenterol Hepatol* 24:1826-33, 2009.
 55. Al Shanqeety O, Mourad WA. Diagnosis of peripheral T-cell lymphoma by fine-needle aspiration biopsy: a cytomorphologic and immunophenotypic approach. *Diagn Cytopathol* 23:375-9, 2000.
 56. Young NA, Al-Saleem T. Diagnosis of lymphoma by fine-needle aspiration cytology using the revised European-American classification of lymphoid neoplasms. *Cancer* 87:325-45, 1999.
 57. Yasuda I, Goto N, Tsurumi H, et al. Endoscopic ultrasound-guided fine needle aspiration biopsy for diagnosis of lymphoproliferative disorders: feasibility of immunohistological, flow cytometric, and cytogenetic assessments. *Am J Gastroenterol* 107:397-404, 2012.
 58. Ribeiro A, Pereira D, Escalon MP, Goodman M, Byrne GE, Jr. EUS-guided biopsy for the diagnosis and classification of lymphoma. *Gastrointest Endosc* 71:851-5, 2010.
 59. Nakahara O, Yamao K, Bhatia V, et al. Usefulness of endoscopic ultrasound-guided fine needle aspiration (EUS-FNA) for undiagnosed intra-abdominal lymphadenopathy. *J Gastroenterol* 44:562-7, 2009.

Amplíe el contenido
del ejemplar impreso.

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



Ingrese a

www.siicsalud.com/main/trabajosdistinguidos.php

Consulte los números anteriores en

www.trabajosdistinguidos.com

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



Sociedad Iberoamericana
de Información Científica

B - El predominio de los linfocitos Th17 sobre las células T reguladoras en derrames pleurales de pacientes con cáncer pulmonar implica un perfil proinflamatorio

Predominance of Th17 lymphocytes over regulatory T-cells in pleural effusions of patients with lung cancer implicates a proinflammatory profile

Heriberto Prado García

Investigador en Ciencias, Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias Ismael Cosío Villegas, Ciudad de México, México

Susana Romero García, Investigadora en Ciencias, Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias Ismael Cosío Villegas, Ciudad de México, México

Uriel Rumbo Nava, Médico, Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias Ismael Cosío Villegas, Ciudad de México, México

José Sullivan López González, Investigador en Ciencias, Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias Ismael Cosío Villegas, Ciudad de México, México

Acceda a este artículo en
siicsalud

Código Respuesta Rápida
(Quick Response Code, QR)



www.siicsalud.com/dato/crosiic.php/146719

El cáncer de pulmón es un importante problema de salud a nivel mundial. Una de las complicaciones que se presentan frecuentemente es el derrame pleural. El derrame pleural es la acumulación de líquido en el espacio intratorácico

como resultado del proceso de invasión y metástasis del tumor hacia la pleura. Los derrames pleurales malignos tienen un mal pronóstico y la supervivencia de los pacientes es de cuatro meses. En el derrame pleural es frecuente encontrar infiltrado de células tumorales, así como células del sistema inmunitario; en particular, la subpoblación de linfocitos TCD4+, también conocidos como linfocitos T cooperadores (Th), está incrementada. Se ha propuesto que las células T reguladoras (Treg) o los linfocitos Th17 son reclutados en el compartimento pleural y participan en la patogénesis del cáncer pulmonar.

Las células Treg son una subpoblación de linfocitos TCD4+ que se caracterizan por inhibir diversos componentes del sistema inmunitario. Los tumores podrían favorecer la presencia de las células Treg como mecanismo de evasión. Estudios previos indican que hay un incremento de la población de células Treg en derrames pleurales malignos; sin embargo, los marcadores empleados para analizar dicha población no son específicos de las células Treg.

Por otra parte, los linfocitos Th17 son una subpoblación de linfocitos TCD4+ cuya función es promover la inflamación mediante la secreción de citoquinas inflamatorias como la IL-17A. Hay investigaciones que proponen que los tumores inducen un proceso inflamatorio crónico el cual favorece la invasión y la metástasis. En dicho proceso participarían las células Th17; también se ha informado que hay un incremento de esta subpoblación en derrames pleurales de pacientes con cáncer pulmonar.

En el presente estudio* analizamos la frecuencia de las subpoblaciones Treg y Th17 para demostrar cuál es el perfil predominante en los derrames pleurales malignos: supresión o inflamación. Para lo cual cuantificamos ambas subpoblaciones empleando los marcadores específicos CD3+ CD4+ CD25+ CD127-, para los linfocitos Treg, y CD3+ CD4+ RORgamma-t, para los linfocitos Th17. Nuestro estudio demostró que la cantidad de linfocitos Th17 fue mayor en relación con las células Treg en los derrames pleurales malignos. Posteriormente, analizamos si este fenómeno era específico del cáncer o podía presentarse en otros procesos inflamatorios, por lo que se estudiaron derrames pleurales provenientes de pacientes con tuberculosis. Nuestros resultados mostraron que también predominan las células Th17 sobre las células Treg en derrames pleurales causados por tuberculosis. Por otra parte, en derrames pleurales provenientes de neumonías y cardiopatías, el porcentaje de células Treg y Th17 fue similar y en una menor frecuencia que los provenientes de derrames pleurales malignos y de tuberculosis. Estos resultados indican que tanto en el cáncer pulmonar como en la tuberculosis, la mayor frecuencia de linfocitos Th17 se asocia con el proceso inflamatorio crónico.

Posteriormente analizamos la funcionalidad de los linfocitos Th17 medida por su capacidad para secretar IL-17. Los linfocitos Th17 provenientes de los derrames pleurales de cáncer pulmonar mostraron una mayor actividad, ya que hubo una mayor cantidad de células TCD4+ que secretaban IL-17A con respecto a los linfocitos TCD4+ provenientes de los otros grupos. Además, cuando analizamos el perfil de secreción de citoquinas por los linfocitos T CD4+ de los pacientes con cáncer, encontramos que el perfil se caracterizó por la secreción de citoquinas proinflamatorias, interferón (IFN) gamma, interleuquina (IL) 16, e IL-17.

Por lo que nuestros hallazgos indican que el perfil predominante en el derrame pleural de pacientes con cáncer pulmonar es proinflamatorio y no supresor. En cambio en la tuberculosis, hubo menor secreción de IL-17, en comparación con los linfocitos TCD4+ de los derrames pleurales malignos. Además, las células TCD4+ secretaron citoquinas antiinflamatorias como IL-10, IL-14 y no secretaron IFN-gamma ni IL-16. Estos resultados muestran que, aun cuando se encontraron células Th17 en de-

rrames pleurales de tuberculosis, el perfil que predominó fue el supresor.

Los resultados encontrados en nuestro estudio sugieren que los linfocitos Th17 participan en el mantenimiento del proceso inflamatorio en el compartimento pleural de los pacientes con cáncer pulmonar. Sin embargo, es necesario llevar a cabo estudios complementarios para de-

terminar la función que realizan los linfocitos Th17 frente al tumor, así como determinar la relación de los linfocitos Treg y Th17 en estadios tempranos del cáncer pulmonar. El conocimiento generado por nuestra investigación permitirá diseñar estrategias inmunoterapéuticas dirigidas a controlar la presencia y actividad de las células Th17 para el tratamiento del cáncer pulmonar.

Copyright © Sociedad Iberoamericana de Información Científica (SIIC), 2016
www.siicsalud.com

***Nota de la redacción:** Los autores hacen referencia al trabajo publicado en **Anticancer Research** 35(3):1529-1536, Mar 2015.

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 con base en las pautas de estilo editorial de los resúmenes SIIC que sintetizamos en los siguientes principios: calidad literaria, brevedad, objetividad y fidelidad a las opiniones de los autores.

1 - Papel del Análisis de ADN Tumoral Circulante de Cáncer de Pulmón de Células No Pequeñas

Jiang T, Ren S, Zhou C

Tongji University School of Medicine, Shanghai, China

[Role of Circulating-Tumor DNA Analysis in Non-Small Cell Lung Cancer]

Lung Cancer 90(2):128-134, Nov 2015

El ADN tumoral libre circulante es un biomarcador no invasivo de cáncer que puede servir para identificar mutaciones desencadenantes en individuos con cáncer de pulmón de células no pequeñas en quienes no se pueden tomar muestras de tejido tumoral. Esta técnica puede tener además utilidad para el diagnóstico y el pronóstico de la enfermedad.

En los últimos años el tratamiento del cáncer de pulmón ha incorporado la terapia dirigida mediante el análisis de biomarcadores: por ejemplo, los pacientes con mutaciones activantes en el receptor del factor de crecimiento epidérmico (*epidermal growth factor receptor* [EGFR]) o fusión de los genes *ALK* y *ROS1* se ven beneficiados del uso de inhibidores de la quinasa de tirosinas de EGFR o de inhibidores de ALK, respectivamente. A pesar de la respuesta inicial a los inhibidores de la quinasa de tirosinas, la mayoría de los pacientes presentarán resistencia a estos fármacos durante el año posterior al inicio del tratamiento, y se han diseñado inhibidores de segunda y tercera generación para atacar las quinasas mutadas, como alectinib y ceritinib para ALK. El seguimiento dinámico de biomarcadores es fundamental para identificar la progresión de la enfermedad y modificar la estrategia terapéutica, por lo que se debe estudiar en forma regular el genoma tumoral con el fin de realizar tratamientos personalizados.

En la actualidad es imposible realizar biopsias en forma repetida debido a que son procedimientos invasivos y se plantean problemas éticos, por lo que es indispensable que se diseñen métodos rápidos y eficaces para detectar en forma temprana y dinámica mutaciones en pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas (CPCNP). El análisis genómico de células tumorales circulantes o de ADN tumoral libre circulante (ADNtlc) permite mejorar la detección temprana y evitar las limitaciones del requerimiento de toma de muestras repetidas. Esta metodología ha sido denominada biopsia líquida, puesto que el ADN tumoral hallado representaría al del tumor. El objetivo del presente estudio fue describir la biología y la forma de identificar ADNtlc en pacientes con CPCNP, y las posibles aplicaciones clínicas presentes y futuras.

Biología del ADNtlc

Las células tumorales liberan fragmentos de ADN hacia la circulación, que pueden ser hallados junto con fragmentos que provienen de células normales. El reconocimiento de cuáles son los que pertenecen al tumor es un proceso complejo, y existen pruebas de que estos fragmentos son un vehículo importante de oncogénesis. En varios estudios se informaron alteraciones en el ADNtlc, tales como mutaciones en oncogenes y supresores tumorales, variaciones en microsatélites y diferencias en la metilación del ADN. En la actualidad hay poca información sobre la cinética de la liberación de estos fragmentos hacia la circulación, incluyendo su origen, el mecanismo de producción y la tasa de liberación hacia la sangre. Existen dos hipótesis sobre este fenómeno: habría secreción activa hacia la circulación por parte de las células tumorales (con el fin de transformar las células del hospedero en sitios remotos, o bien por lisis de células tumorales circulantes o micrometástasis), o bien se originaría de la apoptosis y necrosis de células tumorales, en forma pasiva. Se postuló que la malignidad del tumor se relacionaría con mayor grado de necrosis celular, y por lo tanto mayores niveles de ADNtlc. La longitud de la mayoría de estos fragmentos es de entre 160 y 200 pares de bases, lo que indica que la apoptosis es el principal mecanismo involucrado. La liberación pasiva que proviene de la apoptosis o la necrosis depende de la ubicación, el tamaño, la presencia de metástasis, la vascularidad y el estado del tumor, por lo que puede ser muy variable. Otros factores que afectan los niveles de ADNtlc son la eliminación y la degradación en la sangre y la circulación linfática.

Técnica y aplicación del ADNtlc

El aislamiento y enriquecimiento de los fragmentos de ADNtlc representa un gran desafío, puesto que está muy fragmentado y su concentración es baja. El volumen de las muestras de sangre utilizadas suele ser de 5 a 10 ml y se utilizan tubos con EDTA; las concentraciones en el suero son 3 a 24 veces mayores en comparación con el plasma, pero este último es una mejor fuente de ADN para el análisis debido a que se puede excluir la contaminación de las células en el proceso de coagulación. Este tipo de ADN es inestable en la sangre debido a la presencia de enzimas que lo degradan, por lo que se debería aislar y enriquecer el ADNtlc en las primeras horas luego de la extracción de la muestra.

Existen varias plataformas para detectar mutaciones en EGFR y su resistencia adquirida, como las que se basan en reacciones en cadena de la polimerasa o la secuenciación de nueva generación. En un estudio se observó que luego del primer ciclo de tratamiento con erlotinib hay menores niveles de mutaciones en EGFR halladas en ADNtlc, pero posteriormente se identificó



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

la mutación *T790M*, responsable de resistencia al tratamiento en 50 a 60% de los casos, en la mayoría de los pacientes (incluso un año antes de la aparición de progresión clínica de la enfermedad). La sensibilidad y especificidad de los distintos métodos utilizados para pesquisar estas mutaciones parecen ser altas y similares, y la reacción digital de la polimerasa parece ser la mejor técnica, incluso cuando se compara con la secuenciación de nueva generación (en un estudio esta última sólo fue capaz de identificar la mutación *T790M* en 5 de 22 pacientes) o la tecnología ARMS (que es menos sensible para ser utilizada en servicios clínicos). Aún es necesario identificar métodos sensibles para la detección de resistencia adquirida y diseñar plataformas en tiempo real, dinámicas, cuantitativas y no invasivas que pesquisen varios genes con el fin de mejorar la terapia personalizada.

El CPCNP representa un conjunto de enfermedades que dependen de diversas mutaciones desencadenantes presentes en genes como *EGFR*, *KRAS*, *ALK*, *HER2*, *BRAF*, *ROS1* y *RET*, entre otros. La detección de estas mutaciones en ADNtlc es técnicamente viable y un proceso confiable: en un estudio de mutaciones en *EGFR* de pacientes tratados con gefitinib las tasas de concordancia con las mutaciones tumorales fueron de hasta 92.9% cuando se utilizó la técnica ARMS. La sensibilidad y especificidad fue de 78.9% y 97.0%, respectivamente, y se halló relación entre la presencia de estas mutaciones y la respuesta objetiva al fármaco (además de una tendencia a la relación con la supervivencia general). En otra investigación también se observó relación entre estas mutaciones y la supervivencia libre de progresión, y mayor eficacia del gefitinib en comparación con el docetaxel en presencia de ciertas mutaciones. La sensibilidad y especificidad de la técnica COBUS para detectar mutaciones en ADN tumoral libre circulante fue de 75 y 96%, respectivamente, con 88% de concordancia con las muestras de tejido. Los cambios en las mutaciones en *EGFR* durante el tratamiento se asociaron con los resultados en cuanto a la eficacia de la terapia. Las mutaciones en *KRAS* también fueron identificadas como una causa posible de resistencia tumoral a inhibidores de la quinasa de tirosinas de *EGFR* en individuos con CPCNP, y se halló correlación entre los resultados del ADNtlc y las muestras del tumor, además de relación con la supervivencia del paciente.

En el genoma del CPCNP hay cambios de metilación que pueden ser detectados en el ADNtlc, y existen pruebas de que son similares a los que se observan en muestras del tumor, pero la especificidad parece ser menor en comparación con las alteraciones en el genoma (posiblemente por la superposición de cambios en la metilación en tejidos normales circundantes).

Algunos biomarcadores importantes para evaluar el CPCNP son el antígeno carcinoembrionario, los fragmentos de citoqueratina y el antígeno de carcinoma de células escamosas, entre otros. Estos marcadores son poco específicos y sus niveles pueden ser altos en forma independiente del crecimiento o la progresión del cáncer. Por otro lado, la concentración de ADNtlc

se correlaciona con el volumen del tumor, distingue entre la enfermedad residual y los cambios relacionados con el tratamiento y permite evaluar en forma más temprana la respuesta, en comparación con los estudios de imágenes. Sin embargo, en un estudio de tomografía por emisión de positrones no se confirmó esta correlación, posiblemente porque la concentración de ADN libre puede ser alta en pacientes con enfermedades benignas como hepatopatías, diabetes, enfermedad cardiovascular, enfermedad pulmonar no neoplásica o infecciones. Se recomienda medir el ADNtlc luego de la cirugía del tumor, pero antes de iniciar la terapia adyuvante (3 a 8 semanas luego de la cirugía generalmente), y monitorizar la presencia de enfermedad residual al igual que para otros tumores, como melanoma y cáncer de mama, además de determinar la presencia de mutaciones asociadas con resistencia a los fármacos.

Futuro y conclusiones

Es necesario diseñar técnicas más sensibles para identificar el ADNtlc y diferenciarlo del ADN libre presente en enfermedades benignas, y estandarizar los métodos de detección de las mutaciones en *EGFR* asociadas con el CPCNP. Esta neoplasia representa varias enfermedades con heterogeneidad genética y celular, que se relaciona con distintos perfiles de blancos terapéuticos y de resistencia a fármacos. Los autores concluyen que el ADNtlc es un biomarcador no invasivo de cáncer que puede servir para identificar mutaciones desencadenantes en individuos con CPCNP en quienes no se pueden tomar muestras de tejido tumoral. Esta técnica puede tener además utilidad para el diagnóstico y el pronóstico de la enfermedad.

 Información adicional en www.sicisalud.com/dato/resiic.php/149768

2 - Terapia Dirigida para el Cáncer Gástrico Avanzado. Revisión de Estado Actual y Perspectivas Futuras

Kanat O, O'Neil B, Shahda S

Uludag University Faculty of Medicine, Bursa, Turquía; Indiana University School of Medicine, Indianapolis, EE.UU.

[*Targeted Therapy for Advanced Gastric Cancer: A Review of Current Status and Future Prospects*]

World Journal of Gastrointestinal Oncology 7(12):401-410, Dic 2015

El cáncer gástrico representa uno de los tumores gastrointestinales más difíciles de tratar, pero recientemente ha habido avances importantes en la terapia dirigida que han mejorado el número de alternativas terapéuticas. Es necesario aclarar los mecanismos desencadenantes de esta afección y diseñar marcadores predictivos y fármacos dirigidos contra blancos específicos para mejorar el tratamiento de esta enfermedad.

El cáncer gástrico representa la tercera causa de mortalidad por cáncer a nivel mundial (8.8% del

total de estos eventos), puesto que es un tumor muy agresivo y en 65% de los casos es diagnosticado en estadios irresecables o con metástasis a distancia. En Japón y Corea del Sur existen programas de tamizaje nacionales para detectar esta enfermedad, pero aun así 80% de los pacientes tratados mediante resección presentan posteriormente recidiva local/regional o a distancia. El manejo de este cuadro es complejo, y hasta hace poco tiempo la principal alternativa terapéutica era la quimioterapia sistémica, pero en muchos casos los tumores eran resistentes y sólo en pocos pacientes había respuestas satisfactorias al tratamiento. La quimioterapia sistémica puede mejorar el control de los síntomas y la calidad de vida, pero muchos pacientes mueren dentro del año del inicio de la terapia.

En los últimos años han aparecido terapias dirigidas para tratar muchos tipos de tumores sólidos, mediante el bloqueo de vías intercelulares o intracelulares, y la mejor comprensión de los procesos biológicos subyacentes ha permitido diseñar estrategias que atacan blancos moleculares específicos en el cáncer gástrico. Algunos de estos fármacos pueden ser combinados con antineoplásicos, tanto en pacientes que han recibido previamente quimioterapia como en quienes no fueron tratados aún. Existen pruebas de que el trastuzumab y el ramucirumab son eficaces y se asocian con perfiles de seguridad adecuados, por lo que están aprobados en Estados Unidos para tratar pacientes con estos tumores. El objetivo de la presente revisión es describir las terapias dirigidas contra el cáncer gástrico y los nuevos compuestos en estudio.

Terapias contra el factor de crecimiento epidérmico

El receptor del factor de crecimiento epidérmico (*epidermal growth factor receptor* [EGFR]) es parte de una superfamilia de quinasas de tirosinas que al ser activado estimula varias vías de señalización intracelular, como RAS, RAF, quinasas MAP y PI3K/Akt/mTOR. Estas vías están relacionadas con varios procesos celulares importantes, como la proliferación, el crecimiento, la supervivencia, la motilidad y la invasión de tejidos. En pacientes con cáncer gástrico se observó que la sobreexpresión de EGFR se correlaciona con mayor agresividad por parte del tumor y peores resultados clínicos, y el uso de anticuerpos neutralizantes contra los dominios extracelulares de este receptor y los inhibidores de la quinasa de tirosinas permite atacar este blanco terapéutico. El cetuximab y el panitumumab son fármacos del primer grupo que parecen ser eficaces como terapia adyuvante a la quimioterapia (con 5 fluorouracilo y ácido folínico o irinotecán, o bien otros esquemas) para tratar individuos con cáncer gástrico. Las tasas de respuesta cuando se utilizó cetuximab en un estudio en fase II fueron de 41 a 69%, con una media de supervivencia libre de progresión (SLP) de 5 a 8.5 meses y una media de la supervivencia general de 9 a 16.6 meses. Sin embargo, estos resultados no fueron confirmados en estudios en fase III, en los que la adición de los anticuerpos monoclonales no mejoró la supervivencia en comparación con el uso de quimioterapia únicamente, y el panitumumab no sólo

no fue eficaz, sino que podría incluso asociarse con peores resultados. Otros fármacos de este tipo, como matuzumab y nimotuzumab, tampoco parecen ser eficaces en el contexto del cáncer gástrico. No existen muchas pruebas sobre el uso de inhibidores de la quinasa de tirosinas de EGFR para tratar el cáncer gástrico, dado que su actividad en este tumor podría ser limitada.

Terapias contra HER2 y vías de angiogénesis

El receptor HER2 es otro miembro de la superfamilia de receptores de quinasas de tirosinas que en el 10% a 38% de los tumores gástricos parece estar sobreexpresado y amplificado, si bien su asociación con el pronóstico del cáncer es controvertido (algunos autores postularon que la falta de amplificación se asociaría con pronóstico más favorable). En un estudio en fase III se halló que la adición de trastuzumab, un fármaco dirigido contra este receptor, en combinación con quimioterapia (con cisplatino además de capecitabina o 5 fluorouracilo) podría ser eficaz para tratar a pacientes con sobreexpresión de HER2 o cáncer gástrico avanzado (o de la unión gastroesofágica). La terapia combinada se asoció con mejoría en la supervivencia general (13.8 contra 11.1 meses, *hazard ratio* [HR] 0.74, $p = 0.0046$), la SLP (6.7 contra 5.5 meses, HR 0.71, $p = 0.0002$) y la tasa de respuesta general (47 contra 35%, $p = 0.0017$), en comparación con quimioterapia únicamente. La positividad fuerte de este receptor se relacionó con mayor beneficio del tratamiento, y éste fue bien tolerado, sin mayor incidencia de efectos adversos de grado 3 o 4. El pertuzumab es un anticuerpo monoclonal nuevo que se une a HER2 y bloquea su dimerización, y existen pruebas de que en combinación con trastuzumab induce un mayor bloqueo de esta vía en comparación con cada fármaco por separado. Existe una nueva forma de trastuzumab, asociado con emtansina (un fármaco dirigido contra los microtúbulos), que parece ser más eficaz que el compuesto original, por lo que su utilidad está en estudio. El lapatinib es un inhibidor de la quinasa de tirosinas de EGFR y HER2 que, en combinación con capecitabina y oxaliplatino, o bien cuando se usó con paclitaxel, demostró ser mejor que estos fármacos solos en cuanto a la supervivencia general y la SLP.

El papel del factor de crecimiento vascular endotelial (*vascular endothelial growth factor* [VEGF]) y sus receptores en el desarrollo de la angiogénesis del tumor es importante, dado que la unión de ligandos a estos receptores se asocia con la activación de cascadas de proliferación de endotelio, migración celular, formación de vasos nuevos y mantenimiento de la angiogénesis. El bevacizumab es un anticuerpo monoclonal contra este factor que cuando se agrega al tratamiento con capecitabina y cisplatino se asocia con mejor mediana de la SLP (6.7 contra 5.3, HR 0.80, IC 95%: 0.68 a 0.93, $p = 0.0037$) y mejor tasa de respuesta general (46.0 contra 37.4%, $p = 0.0315$) en comparación con la quimioterapia sola (con algunas diferencias en cuanto a la población analizada, dado que en individuos asiáticos parece haber menor efecto). Es posible que los niveles de VEGF-A y neuropilina 1 sean biomarcadores de la

eficacia de este fármaco, con mayor efecto a mayores niveles, especialmente en individuos no asiáticos.

El ramucirumab es un anticuerpo monoclonal contra el receptor VEGFR2 que bloquea la señalización angiogénica, y existen pruebas de dos estudios en fase III de que mejora la supervivencia general (5.2 contra 3.8 meses, HR 0.776, $p = 0.0473$) y la SLP (2.1 contra 1.3 meses, HR 0.483, $p < 0.0001$) cuando se combina con el mejor tratamiento de sostén (luego del uso de quimioterapia con platino o fluoropirimidinas como primera línea de tratamiento) en comparación con éste y placebo. La tasa de SLP a 12 semanas fue de 40% y 16% en estos dos grupos, respectivamente, con tasas de respuesta general de 3.4% y 2.6% y tasas de control de la enfermedad de 49% y 23%, en ese orden ($p < 0.0001$). El perfil de toxicidad de este fármaco parece ser aceptable, y podría ser eficaz incluso en combinación con paclitaxel para tratar pacientes con cáncer de la unión gastroesofágica con metástasis o adenocarcinomas de estómago que presentaron progresión de la enfermedad tras un primer ciclo de quimioterapia. La mediana de la supervivencia general en este contexto fue de 9.6 contra 7.4 meses (HR 0.807, IC 95%: 0.678 a 0.962, $p = 0.0169$), y la de SLP fue de 9.6 contra 7.4 meses (HR 0.635, IC 95%: 0.536 a 0.752, $p < 0.0001$), con mayor tasa objetiva de respuesta (28 contra 16%, $p = 0.0001$) en comparación con paclitaxel únicamente.

El apatinib es un inhibidor de la quinasa de tirosinas que se une a VEGFR2 y reduce la densidad de microvasos tumorales, y se asoció con mayor supervivencia general y SLP en pacientes chinos con cáncer gástrico metastásico que progresó tras ≥ 2 líneas previas de quimioterapia. La mediana de la supervivencia general es de 195 contra 140 días (HR 0.71, IC 95%: 0.54 a 0.94, $p < 0.016$) y la mediana de la SLP es de 78 contra 53 días (HR 0.44, IC 95%: 0.33 a 0.61, $p < 0.0001$) cuando se administra este fármaco en comparación con placebo, pero su mecanismo de acción se superpone con el del ramucirumab. El sunitinib y el sorafenib atacan varios receptores de VEGF, pero no parecen ser muy eficaces y se asocian con gran toxicidad en el contexto del cáncer gástrico. El everolímús es un inhibidor de mTOR que podría estabilizar el cáncer gástrico en algunos pacientes con enfermedad avanzada refractaria a la quimioterapia, pero en un estudio en fase III no se asoció con mejoría significativa en la supervivencia general, en comparación con el mejor tratamiento de sostén.

Terapias contra otros objetivos y conclusiones

El receptor cMET y su ligando, el factor de crecimiento de hepatocitos, controlan varias funciones vitales importantes como la proliferación, la supervivencia, la motilidad, la invasión y la angiogénesis, y en 18% a 82% de los casos de cáncer gástrico se observa sobreexpresión de cMET (que se asoció con peor supervivencia, en forma independiente del estadio de la enfermedad), mientras que en 2% a 3% de los casos hay amplificación de esta vía. El rilotumumab es un anticuerpo contra este factor de

crecimiento que evita su unión al receptor y se asoció con mayor SLP y supervivencia general cuando se combinó con quimioterapia con platino (especialmente en individuos con sobreexpresión de MET), en comparación con esta sola. El HR para la SLP fue de 0.53 a 0.69 (según la dosis utilizada), y el fármaco fue bien tolerado. El onartuzumab es un anticuerpo contra MET que parece no ser eficaz para tratar este cáncer y se asoció con efectos adversos graves. El receptor de muerte celular programada tipo 1 está expresado fundamentalmente en células tumorales, y este fenómeno se asocia con mayor agresividad y peor pronóstico. El pembrolizumab ataca específicamente la interacción entre este receptor y su ligando, y su uso se asoció con una tasa de respuesta general de aproximadamente 30%, con un perfil de seguridad y tolerabilidad aceptable.

La clasificación del cáncer gástrico según el subtipo molecular parece ser útil para identificar los blancos moleculares ideales para el tratamiento personalizado, con el fin de mejorar los resultados. Los autores concluyen que el cáncer gástrico representa uno de los tumores gastrointestinales más difíciles de tratar, pero recientemente ha habido avances importantes en la terapia dirigida que han mejorado el número de alternativas terapéuticas. Es necesario aclarar los mecanismos desencadenantes de esta patología y diseñar marcadores predictivos y fármacos dirigidos contra blancos específicos para mejorar el tratamiento de esta enfermedad.

 Información adicional en www.sicisalud.com/dato/resiic.php/149770

3 - Prevalencia de Genotipo de Papilomavirus Humano de Alto Riesgo y Riesgo Asociado de Lesiones Precancerosas de Cérvix en un Tamizaje Poblacional Grande en Estados Unidos. Información del Ensayo ATHENA.

Monsonogo J, Cox T, Huh W y colaboradores

Institut du Col, Paris, Francia; University of California, Santa Barbara, EE.UU.; University of Alabama at Birmingham, Birmingham, EE.UU.

[Prevalence of High-Risk Human Papilloma Virus Genotypes and Associated Risk of Cervical Precancerous Lesions in a Large U.S Screening Population: Data from the ATHENA Trial]

Gynecologic Oncology 137(1):47-54, Abr 2015

La determinación de HPV 16 y 18 es útil como prueba adyuvante en mujeres > 30 años, especialmente en aquellas con citología negativa. Hasta 30% de los carcinomas invasivos se deben a genotipos no 16 ni 18, por lo que sería importante estudiarlos también.

En los últimos años, los programas de tamizaje han reducido considerablemente la incidencia de cáncer de cérvix. La adición de estudios para el papilomavirus humano (HPV) de alto riesgo, cuya infección prolongada se ha asociado con esta neoplasia, podría mejorar la eficacia del tamizaje. Si bien los estudios de este tipo detectan generalmente 14 genotipos de HPV de alto

riesgo, se estima que un 70% de los casos de cáncer de cérvix se deben a la infección por las cepas 16 y 18 de este virus. En mujeres jóvenes se sugiere la vacunación contra HPV antes de la exposición a este virus, y posteriormente comenzar el tamizaje a los 21 años, con estudios cada tres años mediante citología cervical y, desde los 30 años, tamizaje cada cinco años con la combinación de citología cervical y estudio de HPV de alto riesgo.

Existen pruebas de que el tamizaje citológico negativo con positividad para HPV 16 o 18 se asocia con mayor riesgo a corto y largo plazo de lesiones precancerosas o cáncer cervical, en comparación con la positividad para cualquiera de otros 12 genotipos de alto riesgo. Si hay presencia de HPV 16 o 18 se indica continuar seguimiento con colposcopia, mientras que para los otros genotipos se sugiere repetir las pruebas a los 12 meses. El tamizaje conjunto con citología y estudio de las cepas 16 y 18 se asoció con 1.32 veces mayor sensibilidad que la citología únicamente en mujeres mayores de 30 años. El objetivo del presente estudio fue estimar la prevalencia de distintos genotipos de HPV de alto riesgo en un programa de tamizaje de rutina de mujeres estadounidenses mayores de 25 años, evaluar el riesgo de lesiones precancerosas o cáncer cervical asociado con las distintas cepas y analizar el impacto del estudio de HPV en las distintas estrategias de tamizaje mediante la información obtenida del estudio ATHENA.

Métodos

En el estudio ATHENA se incluyeron 47 208 mujeres mayores de 21 años que concurrían a consultas de tocoginecología para tamizaje de cáncer cervical de rutina. El presente estudio se realizó tomando una muestra de mujeres mayores de 25 años por considerar que se beneficiarían especialmente del tamizaje para el virus. Se excluyeron las embarazadas, las que se habían sometido a histerectomía o terapia de ablación o escisión del cérvix en los últimos 12 meses y las que estuvieran participando en otros ensayos sobre tratamiento del HPV.

Se tomaron dos muestras de cérvix con las que se realizó estudio citológico líquido y se determinó la presencia de HPV mediante genotipificación (por reacción en cadena de la polimerasa para 16 cepas de alto riesgo). Aquellas mujeres con alteraciones en la citología cervical (células escamosas atípicas de significado indeterminado o peor), informadas por tres patólogos según los criterios de Bethesda, y aquellas con citología negativa pero estudio de HPV positivo fueron derivadas a colposcopia, y se tomaron biopsias cervicales mediante protocolos estandarizados. Se calculó la prevalencia de la infección por los distintos genotipos y los diferentes resultados del estudio citológico, con estratificación según grupos etarios.

Resultados

De 41 955 mujeres mayores de 25 años que podían ser incluidas, se evaluaron 40 901 en las que había resultados disponibles sobre HPV de alto riesgo,

citología e histología. La media de edad fue de 41.8 ± 11.3 años, 83.4% de las mujeres eran caucásicas, la media del intervalo de tamizaje fue de 1.4 años (entre 1 mes y 6 años) y 90.9% de las participantes se habían sometido a estudios de tamizaje citológico en los últimos cinco años; sólo 1.2% de las mujeres se habían vacunado contra este virus. La prevalencia de HPV de alto riesgo fue de 10.3%, con menor prevalencia en mujeres de mayor edad (desde 17.8% en las de 25 a 29 años a 6.5% en las mayores de 50 años). El genotipo de alto riesgo más frecuente fue el HPV 16 (1.6% de las participantes estaban infectadas con esta única cepa, y según grupos etarios esto se observó en 3.5%, 1.8%, 1.1% y 0.8% de las de 25 a 29, 30 a 39, 40 a 49 y 50 años en adelante, respectivamente), seguido por el HPV 52, presente en 1.0% de las mujeres. La infección con varias cepas del virus fue relativamente frecuente (13.4%, con presencia de HPV 16 en 2.5% de los casos), con las mismas tendencias que la infección por un único genotipo.

La prevalencia de infección por HPV de alto riesgo en mujeres con citología negativa fue de 9.0%, con tendencia similar a la de la infección en la población general. Estos casos fueron más frecuentes en participantes de 25 a 29 años, y la prevalencia fue menor en las de mayor edad; el HPV 16 fue el genotipo más prevalente en infecciones con cepas únicas en todos los grupos etarios: 2.7%, 1.5%, 0.9% y 0.7% en los cuatro grupos evaluados, en ese orden. La prevalencia de HPV de alto riesgo en mujeres con citología anormal fue de 29.7%, tres veces mayor en comparación con aquellas con citología normal. En estudios histológicos la presencia de neoplasia intraepitelial cervical (*cervical intraepithelial neoplasia* [CIN]) < 2 se asoció con mayores tasas de infección por cepas de HPV distintas de la 16 y 18, en forma independiente de la citología y la edad. La prevalencia de HPV 16 y 18 se correlacionó en forma directa con la gravedad de la enfermedad en forma independiente de la edad. La infección por HPV 16 se relacionó con 45.6% de los CIN ≥ 3 , mientras que la cepa 18 se asoció con 8.4% de esos casos, y la 31, con 12.0% (aunque la prevalencia de esta fue menor cuando la gravedad era mayor). La prevalencia de HPV 45 en lesiones \geq CIN 3 fue de 2.6%, y no se halló ningún caso de cáncer con este genotipo. Todas las mujeres con cáncer tenían 30 años o más, y 16.7% de los casos se asociaban con HPV 16, 50% con HPV 18 y la infección por HPV 31 y 39 se relacionó con 16.7% de los casos cada uno. La prevalencia de la cepa 16 en lesiones CIN 2 y CIN ≥ 3 fue significativamente mayor en comparación con el HPV 18, especialmente en mujeres de 25 a 29 años; sin embargo, HPV 18 se asoció con 50% de los adenocarcinomas *in situ*, y 50% de los tumores invasivos.

En mujeres de 25 a 29 años el riesgo absoluto de lesiones \geq CIN 3 por HPV 16 fue de 14.2%, por HPV 33 fue 15.0%, por HPV 31 fue 8.0% y por HPV 18 fue 2.7%, mientras que en las de 30 años o más el porcentaje de la primera cepa fue 15.1%, para la tercera fue de 7.9% y para la última, de 9.0%. El riesgo

de lesiones \geq CIN 3 asociadas con HPV 16 fue similar en los distintos grupos etarios, pero el riesgo se triplicó cuando estas lesiones se relacionaban con HPV 18 en las mujeres \geq 30 años (de 2.7% a 9.0%). En mujeres con mayor edad el riesgo de lesiones \geq CIN 3 fue menor cuando había infección por HPV 33 o 52, y el riesgo de lesiones CIN 2 fue menor en las mayores de 30 años con infección por las cepas 16, 18, 33 o 52 en comparación con las de 25 a 29 años.

En participantes con citología negativa el HPV 16 se asoció con mayor riesgo de lesiones \geq CIN 3 en mujeres mayores de 30 años (8.2%), y en las de 25 a 29 años esta tasa fue de 11.4% (pero la asociada con la infección por HPV 33 fue de 14.3%). El riesgo de lesiones CIN 3 o mayores asociadas con otros tipos de HPV distintos del 16 fue menor en las mujeres más jóvenes. El riesgo de CIN 2 fue menor en comparación con CIN \geq 3 en mujeres con infección por HPV 16. La citología anormal con infección por HPV 16 se asoció con mayor riesgo de lesiones \geq CIN 3 en forma independiente de la edad en comparación con otros genotipos, y en las mayores de 30 años la infección por HPV 18 se relacionó con 22.2% de riesgo de lesiones \geq CIN 3 y 9.3% de riesgo de adenocarcinomas *in situ*, pero el riesgo de lesiones CIN 2 fue bajo. No se observaron casos de carcinoma de células escamosas o adenocarcinoma cervical en mujeres menores de 30 años con HPV 16, 18 u otros genotipos, ni adenocarcinomas *in situ* atribuibles a genotipos distintos de HPV 16 o 18. El riesgo de lesiones \geq CIN 3 no asociadas con los genotipos 16 o 18 fue de 17.1%, 17.4% y 11.7% en las mujeres mayores de 30 años con infección por HPV 31, 33 y 52, respectivamente. En toda la población el riesgo absoluto de lesiones \geq CIN 2 y \geq CIN 3 asociadas con la infección por HPV 16 y 18 fue significativamente mayor en comparación con los otros genotipos de alto riesgo combinados.

Discusión y conclusiones

En el presente estudio la prevalencia de genotipos de alto riesgo de HPV fue mayor en mujeres de 25 a 29 años, con mayor prevalencia de HPV 16 en comparación de los otros genotipos (2 a 3 veces más que el HPV 18). En las mujeres mayores de 30 años con citología negativa se halló mayor riesgo de lesiones \geq CIN 3 cuando había infección por HPV 16 o 18, mientras que en las de 25 a 29 años sólo el genotipo 33 se relacionó con mayor riesgo que el 16 para lesiones \geq CIN 3. En mujeres con citología anormal, el HPV 16 y, en menor medida, el 18, se relacionó con la mayoría de las lesiones \geq CIN 3; el primer genotipo se asoció con casos a cualquier edad (y su prevalencia en lesiones $<$ CIN 2 fue baja), mientras que el segundo predominó en mujeres mayores de 30 años. Los autores concluyen que la determinación de HPV 16 y 18 es útil como prueba adyuvante en mujeres \geq 30 años, especialmente en aquellas con citología negativa. Hasta 30% de los carcinomas invasivos se deben a genotipos no 16 ni 18, por lo que sería importante estudiarlos también.

4 - Quimioterapia Estándar con Bevacizumab o sin él para Mujeres con Cáncer de Ovario de Diagnóstico Reciente. Resultados de Supervivencia General en un Ensayo Clínico Aleatorizado en Fase III

Oza A, Cook A, Perren T y colaboradores

University College London, Londres, Reino Unido

[Standard Chemotherapy with or without Bevacizumab for Women with Newly Diagnosed Ovarian Cancer (ICON7): Overall Survival Results of a Phase 3 Randomised Trial]

Lancet Oncology 16(8):928-936, Ago 2015

La adición de bevacizumab a la quimioterapia estándar es importante para integrar terapias biológicas con los tratamientos convencionales para el cáncer de ovario, y es eficaz especialmente en pacientes con mal pronóstico de la enfermedad.

A nivel mundial se diagnostican 238 700 casos nuevos de cáncer de ovario (representa la séptima neoplasia más frecuente), y fallecen por esta causa 151 900 mujeres por año, con tasas de supervivencia a cinco años de 37.6%. El tratamiento de casos avanzados o con mal pronóstico tradicionalmente incluye la cirugía, seguida de quimioterapia con carboplatino y paclitaxel, y actualmente se incorporaron fármacos dirigidos contra el factor de crecimiento vascular endotelial (*vascular endothelial growth factor* [VEGF]) como el anticuerpo monoclonal bevacizumab, que en dos ensayos clínicos aleatorizados grandes demostró mejorar en forma significativa la supervivencia libre de progresión (SLP) cuando se combina con la quimioterapia tradicional. Posteriormente también se observó que es eficaz en sujetos con resistencia al platino o sin esta que reciben carboplatino y gemcitabina, por lo que fue aprobado en Europa como primera línea de tratamiento (además de individuos con recidiva sensible al platino y aquellos que lo resisten, en combinación con paclitaxel, topotecán o doxorubicina) de pacientes con tumores en estadio IIIB de FIGO, y en los Estados Unidos fue aprobado para el tratamiento de casos refractarios al platino.

En un estudio se incluyeron 1873 pacientes con cáncer de ovario estadio III o IV y enfermedad residual macroscópica tras la cirugía, y se observó mejoría significativa en la SLP cuando se utilizaban 15 mg de bevacizumab cada tres semanas y luego por 16 ciclos (*hazard ratio* [HR] 0.72, intervalo de confianza [IC] del 95%: 0.63 a 0.82, $p < 0.001$) además de carboplatino y paclitaxel, en comparación con placebo. En el presente estudio se tomaron datos del ensayo ICON7, que incluyó pacientes con mal pronóstico en estadios tempranos y con remoción quirúrgica incompleta del tumor. Se observó mejoría en la SLP en quienes recibieron bevacizumab, con una media de 21.8 meses en comparación con 20.3 en los tratados con quimioterapia estándar (HR 0.81, IC 95%: 0.70 a 0.94, $p = 0.004$ tras un seguimiento de 36 meses). En los pacientes con mayor riesgo de progresión de la enfermedad el efecto fue especialmente

importante. En el presente trabajo se realizó un análisis final de información sobre la supervivencia en estos pacientes.

Métodos

Se incluyeron mujeres mayores de 18 años con cáncer de ovario (epitelial o de las trompas de Falopio, o bien cáncer peritoneal primario) diagnosticado recientemente reclutadas en 263 instituciones de 11 países en Europa, Canadá, Australia y Nueva Zelanda; se realizó un estudio abierto en el que recibieron quimioterapia estándar sola o junto con bevacizumab. Las pacientes incluidas tenían puntajes de rendimiento ECOG de 0 a 2, tumores en estadio de FIGO IIb a IV o tumores grado I o IIa de alto riesgo (grado 3 o con histología de células claras), se habían sometido a cirugía de extirpación del tumor o, en casos con enfermedad avanzada, se realizaron biopsias y tenían parámetros de función renal, hepática, de coagulación y de médula ósea normales. Se excluyeron las mujeres con otros tipos de tumores, terapia sistémica previa, cirugías planificadas o hipertensión arterial no controlada.

Las pacientes incluidas en el estudio recibieron ciclos de tres semanas de carboplatino intravenoso y 175 mg/m² de paclitaxel o bien este esquema con 7.5 mg/kg de bevacizumab intravenoso seguido de 12 ciclos de tres semanas (con una exposición a este fármaco de un año) o hasta que la enfermedad progresara. Si la quimioterapia comenzaba en el primer mes posterior a la cirugía, se evitaba utilizar bevacizumab, por el riesgo de retraso en la cicatrización de las heridas quirúrgicas. Tras el tercer y sexto ciclo, y luego de 9 y 12 meses (posteriormente cada seis meses hasta fines del tercer año, y luego según criterios clínicos) se realizaron tomografías computarizadas, y se hizo seguimiento clínico de las mujeres cada tres meses hasta el final del tercer año, luego cada seis meses hasta fines del quinto año y, posteriormente, una vez por año. Para el análisis estadístico se utilizó la prueba de regresión de Cox y curvas de supervivencia.

Resultados

Se incluyeron 1528 mujeres con cáncer de ovario, de las que 764 recibieron quimioterapia con carboplatino y paclitaxel únicamente, y las restantes, esta terapia y bevacizumab. La mediana del tiempo de seguimiento fue de 48.9 meses, la mediana de edad de las pacientes fue de 57 años, el rendimiento ECOG era de 0 o 1 en 94% de las mujeres y en 89% de los casos el tumor era de origen ovárico. La histología era grave en 69% de los pacientes, el estadio de FIGO era III, IIIa o IIIb en un 11%, y IIIc o IV, en el 70%, había enfermedad residual mayor de 1 cm tras la cirugía primaria en 26% de las participantes, había enfermedad visible de 1 cm o menos en 24% de los casos, y en 48% de los casos no se visualizaba enfermedad residual. En las pacientes con enfermedad de alto riesgo (33% de las participantes, con mediana de edad de 60 años, 12% de prevalencia de enfermedad peritoneal primaria, 76% de casos con cáncer de ovario grave y 6% que no se sometieron a

cirugías de extirpación) el tiempo de seguimiento fue de 29.0 y 38.9 meses en quienes recibieron quimioterapia estándar y la combinación de esta y bevacizumab, respectivamente.

En total, 714 pacientes fallecieron durante el estudio, 46% y 47% en los grupos de quimioterapia estándar y ésta junto con bevacizumab, respectivamente. La diferencia en la supervivencia general entre los grupos no fue clínica ni estadísticamente significativa ($p = 0.85$), con diferencias absolutas en la supervivencia menor del 5% (en favor de quienes recibían bevacizumab, especialmente luego de los dos años). La media restringida de la supervivencia fue de 44.6 (IC 95%: 43.2 a 45.9) y 45.5 (IC 95%: 44.2 a 46.7) meses en estos grupos, respectivamente. De los 502 pacientes con riesgo alto, 66% fallecieron (69% en el grupo de quimioterapia únicamente, contra 54% en el de quimioterapia y bevacizumab); se halló mayor supervivencia general en quienes recibieron bevacizumab ($p = 0.03$), con media restringida de este parámetro de 39.3 (IC 95%: 37.0 a 41.7) y 34.5 (IC 95%: 32.0 a 37.0) meses en estos grupos, en ese orden. La diferencia absoluta en la supervivencia fue mayor del 10% tras dos años, y a los cinco años era de 4.4% (IC 95%: -4.1 a 12.9). En los pacientes sin riesgo alto la media restringida de la supervivencia no fue significativamente diferente entre los dos grupos de tratamiento: 49.7 (IC 95%: 48.3 a 51.1) contra 48.4 meses (IC 95%: 47.0 a 49.9) en quienes recibieron sólo quimioterapia o la combinación con bevacizumab, respectivamente ($p = 0.20$). Se detectó beneficio en la supervivencia según el estadio y la SLP cuando se administraba bevacizumab en las mujeres con mayor carga de factores de mal pronóstico. La calidad de vida tras 76 semanas fue similar entre los grupos, pero en un subgrupo sin enfermedad de alto riesgo se halló beneficio pequeño en quienes recibían bevacizumab, mientras que en quienes habían cuadros con riesgo alto hubo diferencia no significativa en favor de la quimioterapia convencional únicamente.

La diferencia general en la SLP entre los grupos informada previamente como significativa dejó de serlo tras mayor tiempo de seguimiento, excepto por aquellos casos con enfermedad de alto riesgo ($p = 0.001$), en favor del uso de bevacizumab. Este fármaco se asoció con mayor riesgo de hemorragias mucocutáneas (36% en comparación con 7% en el otro grupo), hipertensión arterial de grado 2 o mayor (18% contra 2%), tromboembolismo de grado 3 (7% contra 3%) o mayor, y perforaciones gastrointestinales de grado 3 en adelante (1% contra < 1%).

Discusión y conclusiones

En el presente estudio se observó que el bevacizumab no mejora la supervivencia general en mujeres que lo reciben junto con la quimioterapia convencional, excepto por aquellas con enfermedad con alto riesgo de progresión, en las que la adición de bevacizumab a la quimioterapia fue eficaz. El beneficio del uso de este fármaco fue mayor en aquellas con mayor gravedad de la enfermedad, probablemente por los mayores

requerimientos de angiogénesis (mediados en parte por VEGF) de los tumores en crecimiento.

El efecto del bevacizumab sobre la SLP parece ser menor que el informado en los resultados preliminares. Existen indicios de que las mujeres con tumores en estadios I o II no se verán beneficiadas del uso de este fármaco, incluso si la histología o el grado tumoral indican que el riesgo es alto, ni parece ser útil cuando se realizó extirpación adecuada del tumor (menos de 1 cm de tumor residual). Los autores concluyen que la adición de bevacizumab a la quimioterapia estándar es importante para integrar terapias biológicas con los tratamientos convencionales para el cáncer de ovario, y es eficaz especialmente en pacientes con mal pronóstico de la enfermedad.



+ Información adicional en
www.siicsalud.com/dato/resic.php/148293

5 - Dos Décadas después del Descubrimiento de los Genes *BRCA1/2*: Recombinación Homóloga, Riesgo de Cáncer Hereditario y Objetivo Terapéutico del Cáncer de Ovario

Walsh C

Cedars-Sinai Medical Center, Los Angeles, EE.UU.

[*Two Decades Beyond BRCA1/2: Homologous Recombination, Hereditary Cancer Risk and a Target for Ovarian Cancer Therapy*]

Gynecologic Oncology 137(2):343-350, May 2015

En esta reseña se analizaron la recombinación homóloga y el riesgo de cáncer hereditario y los ensayos clínicos sobre olaparib.

Los genes *BRCA1* y *BRCA2*, descubiertos en 1994 y 1995, intervienen en la reparación del ADN. La recombinación homóloga se convirtió en objetivo terapéutico para el cáncer. Ya en 2005, los estudios preclínicos demostraron que los inhibidores de la poli (ADP ribosa) polimerasa (PARP) se dirigen selectivamente a las células deficientes en *BRCA* y el olaparib fue el primer fármaco de este grupo en ser descubierto en 2009 y 2010. En diciembre de 2014, casi 20 años después del descubrimiento de *BRCA1*, el olaparib fue aprobado por la *Food and Drug Administration* (FDA) de los EE.UU. para el tratamiento del cáncer de ovario en pacientes con mutaciones en la línea germinal *BRCA1/2* tratados previamente con 3 o más líneas de quimioterapia. En esta reseña se analizaron la recombinación homóloga y el riesgo de cáncer hereditario y los ensayos clínicos sobre olaparib.

Recombinación homóloga y riesgo de cáncer hereditario

Las proteínas *BRCA1* y *BRCA2* son críticas en el proceso de recombinación homóloga para la reparación del daño del ADN de doble cadena. Las mutaciones en la línea germinal *BRCA1* y *BRCA2* representan del 5 al 10% de los cánceres de mama y del 10 al 18% de

los cánceres de ovario. También hay otras proteínas involucradas en la recombinación homóloga para la reparación del ADN que contribuyen en el riesgo de cáncer hereditario (*BARD1*, *BRIP1*, *CHEK*, *MRE11A*, *MSH6*, *NBN*, *PALB2*, *RAD50*, *RAD51C*, *TP53*, entre otras), en aproximadamente un 6% para el riesgo de cáncer de ovario hereditario. El 30% de los pacientes con mutaciones en el gen de recombinación homóloga no tenían antecedentes familiares de cáncer de ovario o mama.

El *Cancer Genome Atlas* (TCGA) indica que hasta la mitad de los cánceres de ovario serosos de alto grado son deficientes en recombinación homóloga. La deficiencia en *BRCA1* o *BRCA2* se produce por una mutación en la línea germinal (9% *BRCA1*, 8% *BRCA2*), una mutación somática (3% *BRCA1* o *BRCA2*) o por silenciamiento epigenético de *BRCA1* (11%). También, se describió amplificación de *EMSY* (8%), delección/mutación de *PTEN* (7%), hipermetilación de *RAD51C* (3%), mutación de *ATM* o *ATR* (2%) o mutación en otros genes de recombinación homólogos (5%) que influyen en la recombinación homóloga para la reparación del ADN.

Objetivo terapéutico

La reversión de las mutaciones en los genes *BRCA1/2* puede permitir la expresión de la proteína *BRCA* funcional y conferir resistencia al platino (los cánceres de ovario deficientes en *BRCA* se asociaron con una mayor respuesta al platino). Los cánceres deficientes en *BRCA1/2* constituyen el objetivo terapéutico de los inhibidores de la *PARP* que bloquean directamente la actividad de esta enzima. La *PARP* representa a una familia de enzimas involucradas en la reparación del daño del ADN de cadena única y su inhibición implica la conversión a ADN de doble cadena dañado que puede repararse por recombinación homóloga. En los tumores con deficiencia de *BRCA*, la recombinación homóloga no es funcional y la célula se dirige hacia la muerte celular. En las células cancerosas deficientes en *BRCA*, el inhibidor de la *PARP* se dirige selectivamente para una muerte celular sintética. En 2005, los datos preclínicos demostraron que las células deficientes en *BRCA* son 1000 veces más sensibles a los inhibidores de la *PARP* que las células naturales, no tumorales, que mantienen una copia funcional de los genes *BRCA1/2*. Esta actividad de recombinación homóloga diferencial entre la ausencia (células cancerosas) y presencia (células no cancerosas) llevó a las terapias dirigidas a las células deficientes en *BRCA* con los inhibidores de la *PARP*.

Ensayos clínicos sobre los inhibidores de la *PARP*

Los ensayos en fase I con olaparib en los tumores sólidos refractarios indicaron que las respuestas se limitaron a los portadores de mutaciones en los genes *BRCA1/2* y el beneficio clínico se correlacionó con la sensibilidad al platino. La dosis máxima tolerada por vía oral fue de 400 mg 2 veces por día. La tolerabilidad fue buena y los efectos adversos más frecuentes fueron la fatiga leve y los trastornos gastrointestinales. Una serie de ensayos en fase II publicados en 2010

confirmaron la eficacia y tolerabilidad del olaparib en pacientes con cáncer de mama y ovario avanzado asociados con mutaciones en los genes *BRCA1/2*. Estas investigaciones demostraron altas tasas de respuesta con la dosis más alta de olaparib de 400 mg 2 veces por día por vía oral que con la dosis de 100 mg 2 veces por día. Con la dosis más alta, el 33% de las mujeres con cáncer de ovario y el 41% con cáncer de mama respondieron al tratamiento. Otro ensayo en fase II, publicado en 2011, fue el primero en demostrar la actividad del olaparib en los cánceres de ovario esporádicos. La sensibilidad al platino se correlacionó con la respuesta a la inhibición de la PARP. Este estudio indicó que la sensibilidad al platino es un marcador indirecto de deficiencia en la recombinación homóloga. En otro ensayo en fase II publicado en 2012 en pacientes con cáncer de ovario con mutaciones en los genes *BRCA1/2*, resistente a platino, con intervalo libre de progresión inferior a 12 meses, no se encontró diferencia en las tasas de respuesta con olaparib 200 mg 2 veces por día (25% de respuesta), olaparib 400 mg 2 veces por día (31% de respuesta) o doxorubicina liposomal pegilada (18% de respuesta), lo cual indica que este tipo de enfermos también puede ser sensible a esta última sustancia. La toxicidad fue similar.

Los ensayos en fase III SOLO1 y SOLO2 comenzaron en junio de 2013 con el fin de evaluar el olaparib en el tratamiento y mantenimiento de las mujeres con cáncer de ovario avanzado después del diagnóstico (SOLO1) y luego de la recurrencia de tumores sensibles a platino (SOLO2). En un estudio publicado en noviembre de 2014, se evaluó la eficacia y seguridad de la monoterapia con olaparib oral en una amplia gama de cánceres asociados con mutaciones en la línea germinal *BRCA1/2* como cáncer de ovario resistente al platino, cáncer de mama con tratamientos previos intensivos, cáncer de páncreas tratado con gemcitabina y de próstata con progresión bajo terapia hormonal o sistémica. Se observó respuesta en esta amplia gama de tumores, lo que indica que la monoterapia con olaparib tiene actividad frente a los cánceres asociados con las mutaciones en los genes *BRCA1/2*, independientemente de su origen anatómico.

En diciembre de 2014, el olaparib se aprobó para el tratamiento de mujeres con cáncer de ovario avanzado asociado con mutaciones en los genes *BRCA1/2* que habían recibido 3 o más líneas de quimioterapia sobre la base de información remitida a la FDA por el laboratorio fabricante, con datos de un 34% de respuesta objetiva con olaparib a 400 mg 2 veces por día, que persistió por un promedio de 7.9 meses en 137 mujeres. Se encuentra en ejecución el ensayo clínico SOLO3 con pacientes con cáncer de ovario con mutaciones en los genes *BRCA1/2* sensibles a platino en recaída, con 2 o más líneas de quimioterapia que se asignarán al azar a olaparib o quimioterapia con un agente único a elección del médico (paclitaxel semanal, topotecan, doxorubicina liposomal pegilada o gemcitabina). Además, de los estudios SOLO que evalúan al olaparib, están en ejecución otros ensayos en fase III sobre terapia de mantenimiento en el cáncer de ovario recurrente

sensible al platino con otros inhibidores de la PARP, rucaparib (ARIEL 3) y niraparib (NOVA). Estos estudios también reclutaron mujeres con cáncer de ovario con mutaciones esporádicas o en los genes *BRCA1/2*; mientras que los SOLO solamente incluyeron a estas últimas. Otro inhibidor de PARP que fue evaluado como monoterapia en el cáncer de ovario recurrente o persistente con mutaciones en los genes *BRCA1/2* es el veliparib en un estudio en fase II, con resultados promisorios que avalan la realización de investigaciones en fase III.

Conclusión

Luego del descubrimiento de los genes *BRCA1/2* hace 2 décadas, se produjeron avances significativos que convirtieron a la vía de reparación del ADN por recombinación homóloga en un objetivo terapéutico en oncología. El olaparib fue el primer inhibidor de PARP aprobado por la FDA para el tratamiento de las mujeres con cáncer de ovario avanzado con mutaciones en la línea germinal *BRCA1/2* con antecedentes de tratamiento con 3 o más líneas de quimioterapia. Esta aprobación representa la primera terapia dirigida en el cáncer de ovario.

 Información adicional en www.siicsalud.com/dato/resiic.php/148305

6 - Bloqueo del Receptor del Factor de Crecimiento Epidérmico en el Cáncer de Cabeza y Cuello

Martínez-Useros J, García-Foncillas J

Fundación Jiménez Díaz, Madrid, España

[The Challenge of Blocking a Wider Family Members of EGFR Against Head and Neck Squamous Cell Carcinomas]

Oral Oncology 51(5):423-430, May 2015

Los fármacos dirigidos al receptor del factor de crecimiento epidérmico o a la tirosina quinasa de este receptor parecen eficaces para el tratamiento del carcinoma de células escamosas de cabeza y cuello; sin embargo, por distintos mecanismos aparece resistencia a los compuestos que actúan sobre este objetivo molecular.

El carcinoma de células escamosas de cabeza y cuello (CCECC), que afecta principalmente a la faringe y la laringe, a la lengua y la boca, es la sexta causa más frecuente de cáncer, con 600 000 individuos nuevos cada año, morbilidad grave y tasas de supervivencia del 50% a 60% a los 5 años cuando la enfermedad está avanzada. Esta neoplasia se clasifica en estadios tempranos (I y II), localmente o regionalmente avanzados (III a IV), y enfermedad recidivante o metastásica. En dos tercios de los pacientes, el cuadro se diagnostica en los estadios III a IV, que requieren cirugía, radioterapia y quimioterapia basada en cisplatino (principalmente, como paliativo). Esta estrategia se asocia con efectos adversos graves; en más del 50% de los individuos que muere a causa de este

cáncer fracasó el control de la enfermedad locorregional (esto se observa en el 90% de los individuos con metástasis, especialmente en los pulmones, presentes en el 10% a 30% de los casos de CCECC avanzado a nivel locorregional). Además de la quimioterapia con platino, muchas veces se utilizan otros fármacos, como taxanos, metotrexato o 5-fluorouracilo; la elección del compuesto depende de las características del paciente y la enfermedad.

Perfil genético del CCECC, biomarcadores y objetivos terapéuticos

Si bien se ha informado que varias anomalías cromosómicas se asocian con el CCECC, no se detectaron combinaciones específicas que predigan la progresión de la enfermedad a estadios con metástasis. La expresión de Bcl-2 se ha relacionado con los resultados de la quimioterapia en CCECC, en tanto que la de Ki-67 se correlaciona con la sensibilidad a la radioterapia en el cáncer de glotis y la progresión a estadios avanzados y de la neoplasia en cáncer de laringe. El receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR [*epidermal growth factor receptor*]), el receptor del factor de crecimiento de fibroblastos (FGFR [*fibroblast growth factor receptor*]), *c-MET*, *CCND1* y PI3K son algunos de los genes en los que se han detectado mutaciones asociadas con el CCECC. En el 90% de estos tipos de cánceres se observa sobreexpresión del EGFR, probablemente por la desregulación de *p53* y la amplificación de EGFR, lo que se correlacionó con pronóstico adverso y resistencia a la quimioterapia y a la radioterapia.

El FGFR es un receptor de la tirosinquinasa transmembrana que activa las vías de señalización MAPK, PI3K, p38, JNK y STAT. Algunas variantes en este receptor, halladas en pacientes con CCECC, se han asociado con susceptibilidad a los inhibidores del FGFR.

El receptor *c-MET* se asocia con la migración, la invasión y la angiogénesis del tumor, está sobreexpresado en el 80% de los casos de CCECC y, si bien las mutaciones en el gen son poco frecuentes, se relacionan con menor evolución de las metástasis a distancia cuando el paciente recibe quimiorradioterapia.

El gen *CCND1* codifica la ciclina 1; la sobreexpresión y la amplificación en esta proteína se han correlacionado con pronóstico adverso, resistencia al cisplatino y a los inhibidores del EGFR y metástasis ganglionares. Las mutaciones en PI3K sensibilizan el tumor a los inhibidores de mTOR y PI3K, por lo que en estos casos podría administrarse tratamiento personalizado. Las mutaciones en el gen *TP53* son muy frecuentes, y en 5% de los casos de CCECC se observan amplificaciones de éste; cuando la mutación se asocia con alteraciones en la proteína y la pérdida de función, este factor predice el pronóstico. En el 43% de una cohorte china con CCECC se observaron mutaciones en *NOTCH1*, que se correlacionaron con metástasis ganglionares y pronóstico adverso.

Otros biomarcadores identificados se basan en la etiología viral del cáncer. El papilomavirus humano

(HPV) se ha asociado con resultados mejores en los tumores orofaríngeos localmente avanzados (con 40% a 80% de reducción de la mortalidad después del tratamiento), en tanto que en pacientes sin infección por este virus se puede considerar la terapia contra EGFR, puesto que es mayor la probabilidad de alteraciones en este receptor. El virus de Epstein-Barr es un biomarcador pronóstico de carcinoma nasofaríngeo, que se correlacionó con estadios avanzados de la enfermedad y resultados adversos, incluso luego de la radioterapia o la quimioterapia.

Tratamientos dirigidos en el CCECC

La comprensión de las alteraciones genéticas y las vías de señalización relacionadas con el CCECC ha favorecido el diseño de fármacos dirigidos a objetivos moleculares específicos. Se ha probado que los compuestos contra EGFR inhiben la proliferación, la supervivencia y la invasión celular, además de la angiogénesis, y actúan en forma sinérgica con la quimiorradioterapia por la regulación por aumento de los inhibidores de las quinasas que dependen de las ciclinas, lo que detiene el ciclo celular. El cetuximab es un anticuerpo monoclonal contra este receptor, aprobado en combinación con la radioterapia, para el tratamiento de los pacientes con CCECC avanzado, locorregional e inoperable. En un estudio en fase III se halló que este fármaco se asoció con la mejoría significativa en la supervivencia general junto con la radioterapia, en comparación con esta última únicamente. Sin embargo, en ese estudio, el cetuximab no se comparó con quimioterapia basada en cisplatino; además, una investigación posterior concluyó que este agente no es superior a la quimiorradioterapia basada en platino. Es posible que el cetuximab sea eficaz en pacientes con enfermedad resistente al platino o, bien, en combinación con éste o con 5-fluorouracilo como primera línea de tratamiento de pacientes con enfermedad metastásica. Otros anticuerpos monoclonales evaluados en este contexto son el panitumumab, el nimotuzumab y el zalutumumab; se ha informado que mejorarían la supervivencia libre de progresión en pacientes con enfermedad avanzada.

Varios inhibidores de la tirosinquinasa de EGFR se han evaluado para el tratamiento de los pacientes con CCECC, como gefitinib, erlotinib, lapatinib, afatinib y dacomitinib. Los últimos dos inhiben la tirosinquinasa de EGFR en forma irreversible, a diferencia de los otros fármacos, por lo que parecen más eficaces. Las tasas de respuesta al erlotinib y al gefitinib fueron de 1.4 a 10.6%; no parecen mejorar la supervivencia general, pero sí las tasas de respuesta objetiva. El lapatinib se asoció con una tasa de respuesta del 53% en comparación con el 36% en el grupo placebo cuando se combinó con quimiorradioterapia, pero no parece útil en pacientes con CCECC en recidiva o metastásico. En enfermos en este estadio de la enfermedad, que no responden al tratamiento con platino, el dacomitinib se asoció con una tasa del 65% de estabilización de la enfermedad, respuesta parcial en el 20.8% de los casos, mediana de progresión libre

de la enfermedad de 3.9 meses y supervivencia general de 6.6 meses. La aparición de variantes mutantes de EGFR se ha relacionado con resistencia a muchos de los compuestos, incluidos los inhibidores de la tirosina quinasa y los anticuerpos monoclonales contra el receptor, entre otros mecanismos involucrados en la menor eficacia de estos fármacos. El afatinib se administra por vía oral y se ha relacionado con el bloqueo permanente de EGFR (incluso, algunas formas mutantes) y HER2, mientras que en líneas celulares de CCECC de seres humanos reduce significativamente las tasas de proliferación celular y mejora la sensibilidad a la radioterapia *in vitro*. La administración de este fármaco podría asociarse con retraso en el crecimiento tumoral; en un ensayo clínico se detectaron tasas de respuesta objetiva del 16.1% asociadas con su uso, en comparación con 6.5% en individuos que recibieron cetuximab ($p = 0.09$; mediana de la supervivencia libre de progresión de 16 y 15 semanas, respectivamente, $p = 0.93$). El afatinib parece superior al metotrexato para el tratamiento de la enfermedad metastásica ($p = 0.03$ para la supervivencia libre de progresión), con tasas mayores de control de la enfermedad y de respuesta general; en el 34.8% de los individuos, en comparación con el 22.4% del grupo expuesto a metotrexato, se detectó la reducción del tamaño del tumor.

Discusión y conclusiones

Algunos tratamientos personalizados que se encuentran disponibles en la actualidad, dirigidos contra la función alterada de EGFR en distintos tumores, son el cetuximab, el panitumumab o el trastuzumab; también se ha probado que varios de estos fármacos son eficaces en pacientes con CCECC. La sobreexpresión de este receptor se relacionó con resistencia tumoral; asimismo, se demostró que por diversos mecanismos aparece resistencia a los compuestos dirigidos a EGFR. También se diseñaron fármacos contra la tirosinquinasa de EGFR, algunos de los cuales se unen en forma irreversible con este objetivo (como el dacomitinib y el afatinib), que parecen eficaces para el tratamiento de los pacientes con CCECC metastásico o localmente avanzado, puesto que en estudios preclínicos se asociaron con actividad antiproliferativa.

 Información adicional en www.siicsalud.com/dato/resiic.php/148289

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

7 - Tendencias en Cáncer de Pulmón

Behera M, Ragin C, Owonikoko T y colaboradores

Cancer 122(1):50-60, Ene 2016

A nivel mundial, el cáncer de pulmón representa una de las principales causas de mortalidad por cáncer, con más de 220 000 casos nuevos diagnosticados cada año en Estados Unidos. En los últimos años la proporción de casos de cáncer de pulmón de células pequeñas (CPCP) se ha reducido de 20% a 13%, con casi 30 000 casos nuevos por año y mal pronóstico general, con una mediana de la supervivencia de 2 a 4 meses cuando los pacientes no son tratados. El manejo de esta enfermedad incluye habitualmente la quimioterapia sistémica basada en platino o topotecán, o bien las combinaciones de fármacos como ciclofosfamida, adriamicina y vincristina. No ha sido posible establecer aún en forma prospectiva qué otras alternativas terapéuticas nuevas pueden ser eficaces, pero los fármacos que parecen ser promisorios en estudios en fase II, como paclitaxel, irinotecán, gemcitabina o docetaxel, son muchas veces incluidos en normativas de práctica clínica o recomendaciones de profesionales.

El uso de esta terapia sistémica suele ser limitado debido al riesgo de toxicidad y la presencia de comorbilidades relacionadas con el tabaquismo, por lo que muchos pacientes con CPCP no reciben habitualmente las mejores alternativas terapéuticas. El objetivo del presente estudio fue evaluar los predictores y el impacto clínico del uso de fármacos sistémicos en el contexto de la práctica clínica real para el tratamiento del CPCP, además de los patrones de uso de quimioterapia, el impacto de estos sobre la supervivencia y los factores clínicos o socioeconómicos que los afectan.

Se utilizó una base de datos informatizada estadounidense que cubre 97% de la población ≥ 65 años de ese país, vinculada con información de una base de datos de 17 registros de cáncer. Éstas contienen información completa sobre el tratamiento de 25% de la población estadounidense total y datos clínicos y de supervivencia a nivel individual. Para la identificación de pacientes se utilizaron códigos de la tercera edición de la Clasificación Internacional de Enfermedades Oncológicas, y se registró información sobre la quimioterapia administrada cada año. Se excluyeron aquellos individuos con información incompleta, aquellos con otros tumores además de CPCP y los diagnosticados entre 1985 y 1990 (por la falta de disponibilidad de información específica sobre el tipo de quimioterapia en la base de datos), y se incorporó información sobre otras modalidades terapéuticas como la radioterapia y los cuidados paliativos. Para el análisis estadístico se utilizó la prueba de Wilcoxon, la de *chi* al cuadrado o la de Fisher, análisis multivariado y de regresión logística, el método de Kaplan-Meier y el modelo de riesgos proporcionales de Cox.

Se identificaron 47 351 pacientes con CPCP, de los cuales 23 535 fueron tratados con quimioterapia, la mediana de edad fue de 71 años, 87% eran blancos, 84% eran ≥ 65 años y 52% eran hombres. En el primer período analizado (entre 1985 y 1990), sólo 38% de los pacientes con la enfermedad recibieron quimioterapia, pero este porcentaje aumentó hasta 53% entre 2001 y 2005 ($p < 0.001$). Se hallaron diferencias entre los grupos étnicos, con mayores tasas de tratamiento en asiáticos y caucásicos en comparación con hispanos y afroamericanos (53.4%, 50.2%, 48.8% y 47.5%, respectivamente). El uso de quimioterapia fue más frecuente en mujeres que en hombres (50.9% contra 48.6%, $p < 0.001$), y la cobertura del sistema de salud se asoció con mayor probabilidad de tratamiento. La radioterapia fue más frecuente en sujetos que recibían además quimioterapia (57.7% contra 42%, $p < 0.001$) en comparación con los no tratados con esta modalidad, y en 10% de los casos con radioterapia, ésta se aplicó sobre el sistema nervioso central. El uso de quimioterapia fue menos frecuente en individuos con tumores estadio IV en comparación con estadios más tempranos (48.6% contra 54.5%, en ese orden, $p < 0.001$). En el análisis multivariado se observó que los factores asociados en forma significativa con la quimioterapia sistémica eran el año del diagnóstico, la etnia caucásica (en comparación con otras), el sexo femenino, la cobertura de salud, los estadios tempranos de la enfermedad, la residencia rural, la radioterapia y la menor edad al momento del diagnóstico.

Se detectó que la mediana de supervivencia general era de 7.2 meses, con valores significativamente mejores en quienes recibieron quimioterapia (9.6 meses contra 3.6 en los no tratados, $p < 0.001$), sin diferencias significativas entre los tratados con carboplatino o cisplatino (9.6 contra 8.4 meses, $p = 0.775$) o los esquemas basados en platino o no (10.8 meses en ambos casos, $p = 0.237$). La radioterapia sobre el cerebro o el sistema nervioso central se asoció con menor supervivencia en comparación con la radioterapia sobre otras áreas (*hazard ratio* [HR] 1.21, intervalo de confianza [IC] 95%: 1.13 a 1.29, $p < 0.001$). El HR de supervivencia para la quimioterapia en comparación con la falta de tratamiento fue de 0.59, 0.61, 0.64 y 0.62 entre los años 1985 y 1990, 1991 y 1995, 1996 y 2000 y 2001 a 2005, en ese orden ($p < 0.001$), y al comparar las tendencias de supervivencia dentro de cada subgrupo de pacientes que recibieron quimioterapia, ésta mejoró significativamente a medida que pasaron los años (esto también se observó en quienes no recibieron quimioterapia). En los cuatro períodos de tiempo, la supervivencia de los individuos afroamericanos fue menor en comparación con los caucásicos, y la de los asiáticos e hispanos fue levemente superior a la de estos últimos. Mediante un análisis ajustado por puntajes de tendencia se observó que la supervivencia de los pacientes tratados con fármacos sistémicos utilizados en la práctica clínica

actual era mayor en comparación con la falta de tratamiento ($p < 0.001$), sin diferencias significativas en la supervivencia en quienes recibieron estrategias basadas en cisplatino o carboplatino ni en comparación con quienes fueron tratados con quimioterapia no basada en platino. El uso de topotecán fue cada vez mayor en el tiempo ($p < 0.001$), y cuando se usó este fármaco como terapia de rescate se halló mejor supervivencia en comparación con el paclitaxel (HR 0.6, IC 95%: 0.43 a 0.82, $p = 0.001$). La supervivencia fue superior en quienes recibieron terapias de segunda línea luego de la basada en platino en comparación con esta última únicamente (HR 0.78, IC 95%: 0.75 a 0.81, $p < 0.001$), incluso cuando se limitó el análisis al uso de cisplatino. La supervivencia de quienes recibieron un único tipo de quimioterapia fue menor en comparación con los tratados con ≥ 2 fármacos ($p < 0.001$).

En el presente análisis se evaluaron 47 000 pacientes diagnosticados entre 1985 y 2005, y 84% de ellos eran ≥ 65 años, una población representativa de quienes presentan cáncer de pulmón. Se observó que casi 50% de los individuos no recibían terapia sistémica, probablemente por tratarse de individuos con peor estado general y presencia de otras enfermedades relacionadas con el tabaco, en comparación con sujetos con cáncer de pulmón de células no pequeñas. En los últimos años las tasas de tratamiento de estos pacientes fueron mayores, así como el uso de topotecán. No se observó mejor supervivencia en quienes recibieron terapias basadas en platino o en otros quimioterápicos, ni entre el cisplatino y el carboplatino. Los autores concluyen que en el contexto de la práctica clínica real la quimioterapia se asocia con beneficios en pacientes con CPCP, tanto cuando se utilizan esquemas basados en platino como en la terapia de rescate con otros fármacos.

 Información adicional en www.siicSalud.com/dato/resic.php/149767

8 - Expresión Génica en Células de Cáncer de Mama Circulantes

Mostert B, Sieuwerts A, Sleijfer S y colaboradores

Annals of Oncology 26(3):510-516, Jul 2014

Existen varios factores que predicen la evolución del tumor primario en pacientes con cáncer de mama metastásico (CMM) y serían útiles para individualizar el tratamiento, pero cuando la enfermedad está en estadios avanzados las características de las metástasis son diferentes, incluso en cuanto a los perfiles de receptores estrogénicos *HER2* y *KRAS*. Dado que no es posible muchas veces tomar tejido metastásico, las células tumorales circulantes (CTC) podrían ser una muestra representativa interesante de las metástasis tumorales. Existen pruebas de que las CTC pueden predecir la respuesta al tratamiento (lo que permite su individualización) y el pronóstico en el CMM, pero son difíciles de identificar. Sin embargo, es posible utilizar

la reacción en cadena de la polimerasa cuantitativa en tiempo real para medir transcritos de genes que no se expresan (o lo hacen en mucha menor medida) en los leucocitos que contaminan la muestra, y de esta forma evaluar específicamente la expresión génica de las CTC. El objetivo del presente estudio fue analizar la importancia clínica de este nivel de expresión en pacientes con CMM.

Se realizó un estudio prospectivo en el que se incluyeron individuos con CMM que comenzaran su primer ciclo de terapia endocrina o de quimioterapia, con tratamiento adyuvante previo o sin él. Antes de iniciar la terapia y luego de dos a cinco semanas del comienzo se tomaron muestras de sangre de los pacientes y se estudió el perfil de expresión génica (se preseleccionaron 55 transcritos, y se identificaron 16 genes importantes) de las CTC, con aislamiento de ácido ribonucleico (ARN), síntesis de ácido desoxirribonucleico circular, preamplificación y reacción en cadena de la polimerasa.

Se dividió a los pacientes en dos grupos, según si tenían buen o mal pronóstico (en este último se incluyeron aquellos con fracaso del tratamiento o muerte tras menos de nueve meses). Se realizó análisis multivariado y se incluyeron variables con valores de $p < 0.05$ en el análisis univariado posterior; se diseñaron curvas de Kaplan-Meier que se compararon mediante la prueba de *log rank*.

Se incluyeron en el estudio 130 pacientes con CMM en los que se evaluó el perfil de CTC antes del tratamiento, y se pudo repetir esta medición luego de la terapia en 82 de ellos. Se excluyeron 16 sujetos por cantidad insuficiente de transcritos de ARN mensajero y 11 más por falta de seguimiento, por lo que finalmente se analizaron 103 pacientes. Se utilizaron muestras de otros 77 individuos para validar el perfil génico hallado, con características similares a los del grupo de estudio. Excepto por dos pacientes que debieron cambiar de tratamiento debido a toxicidad, todos los sujetos que participaron comenzaron tratamientos de segunda línea sólo luego de la progresión de la enfermedad.

Se detectó menor tiempo transcurrido hasta el fracaso del tratamiento (TFT) en los 63 individuos con 5 CTC o más en la muestra evaluada al inicio de la terapia, en comparación con los 67 sujetos con menos de 5 CTC (mediana de TFT de 10.2 contra 20 meses, respectivamente, *hazard ratio* [HR] 2.92, intervalo de confianza [IC] del 95%: 1.71 a 4.95, $p < 0.0001$). Tras dos a cinco semanas del tratamiento fue posible medir nuevamente las CTC en 82 individuos, y se observó que en aquellos con cinco o más células en la muestra la TFT era menor (9.2 contra 16.1 meses, HR 2.93, IC 95%: 1.39 a 5.76, $p = 0.004$) en comparación con quienes tenían menos de cinco células. La TFT era más corta en todos los pacientes con cinco o más células en el seguimiento, en comparación con los otros (HR 3.83, IC 95%: 1.71 a 8.86, $p = 0.001$), independientemente del número de células previo al tratamiento; no se hallaron diferencias significativas en el TFT en sujetos con persistencia de bajo número de CTC en comparación con quienes tenían 5 o más inicialmente

y menos de 5 durante el seguimiento ($p = 0.066$). Además del número de CTC, la presencia de metástasis viscerales y el mayor número de metástasis se asociaron con menor TFT. En el análisis multivariado sólo el número basal de CTC se relacionó en forma independiente con el TFT (HR 2.54, IC 95%: 1.45 a 4.46, $p = 0.001$), y se detectó que el número de CTC previo al tratamiento (HR 2.44, IC 95%: 1.27 a 4.69, $p = 0.007$), durante el seguimiento (HR 2.77, IC 95%: 1.18 a 6.52, $p = 0.019$) y el cambio en este tras la terapia (HR 3.26, IC 95%: 1.23 a 8.61, $p = 0.017$) se asociaban además con la supervivencia general.

Se evaluó la expresión génica de las CTC mediante un panel para 55 ARN mensajeros que detecta la señal epitelial en incluso una célula tumoral, por lo que sería útil para sujetos con más de 5 o menos de 5 CTC en la muestra. De los 103 individuos analizados, en 42 se consideró que había mal pronóstico tras nueve meses (se utilizó este número porque la mediana del TFT en la cohorte fue de 8.9 meses, IC 95%: 7.3 a 10.2). En el análisis univariado, 9 y 16 genes se expresaban en forma diferencial entre el grupo con buen pronóstico y aquellos con mal pronóstico, con valores de $p < 0.05$ y < 0.01 , respectivamente. El rendimiento de estos 16 genes fue similar al del número de CTC (área bajo la curva ROC de 0.69, IC 95%: 0.51 a 0.73, contra 0.62, IC 95%: 0.51 a 0.73). En la mitad de los 76 pacientes en los que se consideró que había un perfil desfavorable de expresión en estos genes se observó fracaso del tratamiento antes de los nueve meses (valor predictivo positivo de 50%), mientras que en 23 de 27 individuos con perfil favorable no hubo fracaso de la terapia (valor predictivo negativo de 85%). Los autores consideran que el principal valor del perfil génico fue clasificar el riesgo en pacientes con menos de 5 CTC ($p < 0.001$), pero no permite identificar el pronóstico en individuos con cinco o más células. En el análisis univariado, el perfil de expresión de los 16 genes se asoció en forma significativa con el TFT (HR 4.57, IC 95%: 2.20 a 9.50, $p < 0.0001$), al igual que el número de metástasis (HR 1.39, IC 95%: 1.13 a 1.72, $p = 0.002$), la presencia de metástasis viscerales (HR 1.84, IC 95%: 1.05 a 3.23, $p = 0.035$) y el número de CTC antes del tratamiento (HR 3.00, IC 95%: 1.73 a 5.19, $p < 0.001$). El perfil desfavorable en sujetos con menos de 5 CTC se relacionó con menor TFT (HR 4.23, IC 95%: 1.57 a 11.42, $p = 0.004$) en comparación con el perfil favorable. Sólo había perfil desfavorable en uno de los individuos con 5 o más CTC, por lo que este parámetro no agregó información importante. En el análisis multivariado que incluyó todos los factores pronósticos, sólo en perfil de 16 genes fue un factor de predicción independiente de TFT (HR 3.15, IC 95%: 1.35 a 7.33, $p = 0.008$).

En el grupo en el que se validó el perfil de estos 16 genes, este permitió identificar correctamente 18 de los 22 pacientes con fracaso temprano del tratamiento (sensibilidad de 82%), con 20% de especificidad, 29% de valor predictivo positivo y 73% de valor predictivo negativo. Se observó que el rendimiento pronóstico de un grupo de ocho genes era similar al de los 16 genes identificados en el grupo de estudio.

En el presente estudio se identificaron 16 genes cuyo perfil de expresión en las CTC permite distinguir los individuos con mal pronóstico, definido como el fracaso del tratamiento antes de los nueve meses, de aquellos con buen pronóstico. En la mitad de los sujetos con perfiles desfavorables hubo fracaso del tratamiento antes de los nueve meses, por lo que se hubieran beneficiado de evaluaciones más intensas de la respuesta para evitar prolongar tratamientos tóxicos e ineficaces. El perfil de 16 genes permitió además distinguir grupos con buen pronóstico de otros con pronóstico intermedio en sujetos con menos de 5 CTC, que tradicionalmente fueron considerados pacientes con buen pronóstico. Este panel podría potencialmente identificar individuos con falsos negativos en el recuento de CTC, puesto que detecta incluso fragmentos de estas células.

Al validar el panel no se detectó que sus características fueran clínicamente útiles, puesto que se estimó que 71% de los pacientes en quienes se predeciría que el pronóstico es malo se verían beneficiados de la terapia; los autores postulan que podría haber otros factores pronósticos desconocidos involucrados que hayan afectado la validación externa. Se detectó un perfil de 8 genes con características similares al de 16 genes y mayor valor predictivo positivo y negativo, aunque sólo hubo tendencia a que la asociación con el pronóstico fuera significativa. Los autores concluyen que la expresión génica de las CTC se correlaciona con el pronóstico, en forma adicional pero además independiente del recuento de estas células. Si bien el perfil identificado no pudo ser validado, representa una prueba promisoriosa para caracterizar estas células y potencialmente individualizar los tratamientos.

 Información adicional en www.siicsalud.com/dato/resiic.php/146147

9 - Resultado de la Tomografía por Emisión de Positrones como Marcador de Supervivencia

Choi M, Kollépara SL, Philip PA y colaboradores

Clinical Colorectal Cancer 14(1):35-40, Mar 2015

El cáncer colorrectal (CCR) es la segunda causa de muerte por cáncer más frecuente en los EE.UU. y una de las más importantes a nivel mundial, pero la quimioterapia y los nuevos fármacos dirigidos se asocian con mejoría en la supervivencia general (SG): de 12 meses anteriormente a 24 a 29 meses en los ensayos clínicos más recientes. La respuesta al tratamiento se evalúa cada 2 a 3 meses con tomografía computarizada, en tanto que la tomografía por emisión de positrones (PET) no se recomienda como proceso de rutina, dado que pueden obtenerse resultados falsos negativos luego de la administración de quimioterapia. En este método se analiza la captación de glucosa marcada por parte del tumor y los cambios en el metabolismo de esta

molécula, que pueden indicar modificaciones celulares previas a las estructurales (que sí pueden verse con la tomografía computarizada tradicional).

En algunos pacientes con CCR metastásico o recidivante se utiliza PET para estadificar el tumor antes de la resección quirúrgica, y también parece un método útil para evaluar el origen de la recidiva tumoral cuando se detectan niveles elevados del antígeno carcinoembrionario durante el seguimiento de rutina después del tratamiento. Se considera que la respuesta metabólica al tratamiento es completa cuando la glucosa marcada no se capta en la PET; hay respuesta parcial cuando esta captación (medida en unidades estandarizadas de captación [UEC]) se reduce al menos 25% después de un ciclo de tratamiento y se verifica progresión metabólica de la enfermedad con incremento > 25% en las UEC o con la presencia de nuevas lesiones que captan glucosa. En la PET, los criterios de respuesta para tumores sólidos consideran las UEC normalizadas por la masa corporal (UNMC). La respuesta metabólica parcial se define por la reducción de al menos el 30% en el pico de las UNMC, en tanto que la enfermedad metabólica progresiva se establece con un incremento de al menos 30% en este parámetro o la presencia de lesiones nuevas que captan glucosa.

El objetivo del presente estudio fue evaluar si, en pacientes con CCR metastásico, los niveles de UNMC, posteriores al tratamiento, se asociaron con la SG y el tiempo transcurrido hasta la progresión (TTP).

Se realizó un estudio retrospectivo en el que se incluyeron 44 pacientes con CCR metastásico sometidos a PET antes del tratamiento; de éstos, 41 tenían al menos 2 estudios de este tipo que permitieron la evaluación de la respuesta al tratamiento. Las características demográficas, la respuesta objetiva a la terapia y la progresión del cuadro se obtuvieron de la historia clínica electrónica; también, se calcularon las UNMC con respecto a la PET efectuada al inicio. Las imágenes se registraron una hora después de la administración de la glucosa marcada mediante procedimientos estandarizados.

Para el análisis estadístico se utilizó el método de Kaplan-Meier, la prueba de *log-rank* y la de Cox.

En 40 pacientes se llevó a cabo un primer tratamiento para el CCR metastásico; en el 77% de los casos, la quimioterapia se basó en oxaliplatino y en el 16%, en irinotecán; en el 77% de los sujetos se administró, además, bevacizumab. La mediana de las UNMC máxima, previa al tratamiento, fue de 9.2 (entre 1.7 y 46.3) y, luego de éste, de 4.0 (entre 0 y 14.0). La mediana del cambio porcentual en las UNMC fue de -68.5% (entre -9.2% y -100%), y la del intervalo entre las pruebas de PET, de 2.6 meses. En 7 pacientes no pudieron captarse imágenes después de la terapia. En 5 casos se observó respuesta completa; en 26, parcial, y en 13, enfermedad estable. De los 41 individuos que contaban con PET previas y posteriores al tratamiento, la mediana del TTP fue de 8.2 meses (cuando las UNMC fueron de 0), con una mediana de la SG de 42 meses. Cuando las UNMC fueron > 0 después del tratamiento, los resultados fueron adversos, con una mediana del

TTP de 6.9 meses y de la SG, de 25.2 meses ($p = 0.031$ en comparación con UNMC de 0 y $p = 0.0443$ cuando se realizó ajuste de Cox según el uso previo de bevacizumab).

Después de 1 y 2 años de seguimiento, la UNMC de 0 luego del tratamiento se asoció con tasas de SG de 90% y 83%, respectivamente, en comparación con 79% y 51% pacientes con UNMC > 0; en los primeros, el TTP fue significativamente mayor en comparación con los últimos ($p = 0.0628$ y $p = 0.0663$ luego de ajustar el modelo por el uso previo de bevacizumab).

Se identificaron 34 pacientes con respuesta metabólica según los criterios habituales (reducción > 30% en la UNMC máxima) y 7 que no respondieron, con una mediana del TTP de 7.4 y 8.4 meses, respectivamente, y de la SG, de 30.4 y 32.5 meses, en ese orden ($p > 0.70$ para ambas comparaciones y $p > 0.74$ luego de ajustar el modelo por el uso de bevacizumab).

Hasta el momento del presente estudio, eran pocas las pruebas disponibles sobre la utilidad de la PET para evaluar la respuesta en el CCR avanzado, pero había indicios de que las UNMC podían predecir la enfermedad progresiva y estable. En este trabajo se observó que la respuesta metabólica completa (valores de UNMC de 0 luego del tratamiento) se asoció con mejor SG en comparación con la falta de respuesta (42 meses contra 25.2 meses, respectivamente), pero no cuando se consideró respuesta metabólica a la reducción > 30% de las UNMC. Es posible que la utilidad clínica de la PET esté limitada a la primera línea de tratamiento del CCR metastásico, en la que la mayoría de los pacientes se verá beneficiada con la quimioterapia con esquemas basados en oxaliplatino o irinotecán. La presencia de valores de UNMC de 0 después del tratamiento fue un factor fuerte de predicción de resultados a largo plazo; en estos casos, se podría considerar interrumpir el tratamiento en forma temprana para evitar toxicidad y mayores costos.

Los autores concluyen que la terapia sistémica se asoció con la reducción de las UNMC en las PET en todos los individuos con CCR avanzado, en tanto que la ausencia completa de captación de la glucosa marcada se relacionó con mayor SG y mayor TTP.

 Información adicional en www.sicssalud.com/dato/resiic.php/146206

10 - Trabectedina en Pacientes con Sarcoma de Tejidos Blandos

Le Cesne A, Blay J, Penel N y colaboradores

Lancet Oncology 16(3):312-319, Mar 2015

Los sarcomas de tejidos blandos representan menos del 2% de los tumores de los adultos a nivel mundial, y a pesar de las resecciones radicales en bloque, casi un 30% de los pacientes con sarcomas localizados sufren recidivas metastásicas en algún momento. En individuos con metástasis que no pueden ser manejadas con

cirugía con fines curativos, el tratamiento ideal incluye la quimioterapia sistémica paliativa, disponible desde hace tres décadas, con doxorubicina con ifosfamida, o sin ésta, además de la resección de las masas residuales (en casos limitados al pulmón). En casos puntuales es posible considerar otros enfoques, como la radioterapia.

Algunas alternativas terapéuticas disponibles cuando existe intolerancia o fracaso de la quimioterapia basada en doxorubicina son la trabectedina, la ifosfamida, la dacarbazina o el pazopanib, con distintos niveles de actividad en subtipos específicos de sarcoma. No se ha definido aún la secuencia ideal de administración de estos fármacos, pero en distintas guías se sugirió que la trabectedina sería una de las mejores alternativas terapéuticas en individuos que no responden a la quimioterapia con antraciclinas o no pueden recibir este tratamiento. En esos estadios, el principal objetivo del manejo del paciente es mejorar la calidad de vida con la menor toxicidad posible, y aliviar los síntomas con reducción del tamaño del tumor y enlentecimiento de su crecimiento.

La trabectedina está aprobada en la Unión Europea y en muchos países del mundo para el tratamiento de pacientes adultos con sarcoma de tejidos blandos sin respuesta inicial a los esquemas con antraciclinas e ifosfamida, o que no pueden recibir estos compuestos. La trabectedina actúa mediante varios mecanismos, como la unión al ADN con doblamiento de la hélice hacia la curvatura mayor (lo que desencadena detención del ciclo celular y posterior apoptosis de la célula), la modulación de la respuesta inflamatoria en el microambiente tumoral y la promoción de diferenciación celular en el tumor. Además de su actividad citotóxica, la trabectedina tiene propiedades inmunomoduladoras y antiangiogénicas que potencialmente podrían contribuir a la estabilización de la enfermedad. El perfil de seguridad de este fármaco es bueno, y no parece asociarse con toxicidad acumulativa o disfunción orgánica, por lo que puede ser administrado durante períodos prolongados. Existen informes de que el uso de trabectedina a largo plazo en pacientes con sarcoma de tejidos blandos se asocia con mejoría en la supervivencia general y la libre de progresión, y actualmente este fármaco suele ser utilizado hasta la aparición de intolerancia. Si bien algunos expertos proponen que se suspenda temporalmente para evitar la fatiga relacionada con el tratamiento, no existe información suficiente sobre el efecto de esta estrategia. El objetivo del presente estudio fue evaluar la interrupción temporal en comparación con la terapia continuada con trabectedina tras seis ciclos de tratamiento.

Se realizó un estudio abierto, no comparativo, multicéntrico, aleatorizado, en fase II, en dos etapas, en el que inicialmente se incluyeron pacientes adultos (18 años en adelante) con sarcoma de tejidos blandos confirmado histológicamente, avanzado e inoperable. Para ser incluidos en el estudio se debía constatar intolerancia o fracaso del tratamiento con doxorubicina, al menos una lesión medible unidimensional o bidimensionalmente, rendimiento en

la escala ECOG ≤ 2 y funciones hematológica, renal y hepática normales. Se excluyeron los sujetos con compromiso cerebral o meníngeo, quienes no pudieran recibir corticoides y algunos subtipos histológicos específicos que requerían tratamientos personalizados (tumores neuroectodérmicos periféricos, tumores del estroma gastrointestinal, rhabdomiomas, tumores desmoides y carcinosarcomas). Se indicó un período de cuatro semanas libre de tratamiento antes del inicio del presente estudio.

Todos los pacientes con enfermedad no progresiva, evaluada mediante los criterios RECIST, tras el sexto ciclo de terapia fueron candidatos para ser aleatorizados a la continuación o la interrupción del tratamiento en la segunda etapa del estudio. Para ser incluidos en la aleatorización, la dosis de trabectedina que debían recibir los pacientes al momento del sexto ciclo era de al menos 1 mg/m² cada tres semanas, el rendimiento en la escala ECOG debía ser ≤ 2 puntos y los parámetros biológicos debían ser compatibles con la continuación del tratamiento con este fármaco. En los primeros seis ciclos de terapia los pacientes recibieron 1.5 mg/m² de trabectedina por una vía central en infusión continua de 24 horas cada tres semanas, y en la segunda etapa del presente ensayo la dosis y el esquema fueron iguales. En los sujetos en los que el tratamiento fue interrumpido se permitió el reingreso en caso de progresión de la enfermedad. En todos los pacientes se indicó profilaxis con dexametasona, y no se permitió el uso de factor de crecimiento de granulocitos. En caso de toxicidad hematológica o hepática se redujo la dosis de trabectedina a 1.5 o 1.1 mg/m² en los siguientes ciclos, y en caso de reaparición de la toxicidad se redujo incluso más, hasta 1.0 o 0.9 mg/m². Durante la segunda etapa se evaluó la respuesta tumoral cada seis semanas mediante tomografía computarizada, todas las semanas se hicieron pruebas de laboratorio y cada tres ciclos se realizaron evaluaciones clínicas. Para el análisis estadístico se utilizó el método de Kaplan-Meier.

Se incluyeron en la primera etapa del estudio 178 pacientes con sarcoma de tejidos blandos, y tras seis ciclos de trabectedina se halló que había enfermedad no progresiva en 91 individuos (número mayor del esperado). La mediana de la edad fue de 57.5 (entre 19 y 82) años, y la mediana del rendimiento en la escala ECOG fue de 1 (entre 0 y 3; sólo un individuo con puntaje de 3 fue incluido por error); la mayoría de los pacientes tenían leiomiomas (30%), seguidos por liposarcomas (18%) y sarcomas sinoviales (12%). Durante el período inicial del estudio, 76 pacientes presentaron progresión del tumor, ocho fallecieron sin progresión tumoral registrada y tres se perdieron del seguimiento. De los 91 sujetos sin progresión de la enfermedad, fueron aleatorizados para la segunda etapa 53, y los restantes no continuaron con la investigación debido a la opinión de los expertos o a los deseos del paciente (42%), a toxicidad por trabectedina (21%), falta de tamizaje (13%), intercurrentes (5%), presencia de metástasis pasibles de tratamiento quirúrgico con intenciones curativas (2%) y dosis menores de trabectedina o uso de factores estimulantes

de colonias de granulocitos (16%). De los individuos aleatorizados, 27 continuaron recibiendo el fármaco, y se halló que las características basales de los pacientes eran similares entre los grupos, excepto por la histología del tumor.

Durante la primera etapa del estudio se administró una mediana de cuatro ciclos (entre 1 y 6) de trabectedina y, tras la aleatorización, dos de los pacientes asignados al grupo de continuación del tratamiento no recibieron el fármaco debido al deterioro rápido de su estado general o a la decisión del paciente. En total, 25 personas recibieron entonces una mediana de cinco ciclos (entre 1 y más de 25) de trabectedina, por lo que al momento de la finalización de la investigación estos 25 individuos habían recibido una mediana de 11 ciclos (entre 6 y más de 31) del fármaco en total. Dos de los pacientes aún continuaban en tratamiento, y en los restantes se había detectado progresión del tumor. Al momento del final del estudio, se había detectado progresión del tumor en todos los sujetos en quienes se había interrumpido el tratamiento, y 22 de estos fueron retratados con una mediana de cinco ciclos (entre 1 y más de 17) de trabectedina (en cuatro casos esto no fue posible por deterioro del cuadro o alteraciones biológicas). De estos últimos, dos seguían en tratamiento al finalizar el estudio, y en los restantes se había observado una segunda progresión de la neoplasia. Se realizaron otros tratamientos posteriores a la trabectedina en 17 de los pacientes en el grupo de continuación y en 13 del grupo de abandono del fármaco: los esquemas más frecuentes fueron gemcitabina, gemcitabina y dacarbazina o bien dacarbazina, y la mediana del tiempo transcurrido hasta este cambio de la terapia fue similar entre los grupos (alrededor de 12 meses).

La mediana del tiempo libre de progresión en los 178 pacientes incluidos inicialmente fue 4.6 (intervalo de confianza [IC] del 95%: 3.9 a 5.9) meses, y la supervivencia general a los seis meses fue de 95.0% (IC 95%: 89.3% a 98.7%), y a los 12 meses, de 89.1% (IC 95%: 83.8% a 93.7%). La mediana de seguimiento en los 53 pacientes aleatorizados fue de 21.0 meses, mientras que la supervivencia general a 6 meses y a 12 meses en ellos fue de 94.5% (IC 95%: 90.7% a 98.3%) y 79.0% (IC 95%: 73.5% a 85.5%), respectivamente. Se observó mayor proporción de sujetos libres de progresión de la enfermedad tras seis meses en el grupo de continuación del tratamiento, en comparación con quienes lo interrumpieron (51.9%, IC 95%: 31.9% a 68.6%; contra 23.1%, IC 95%: 9.4% a 40.3%, respectivamente), y la mediana de la supervivencia libre de progresión fue de 7.2 (IC 95%: 4.0 a 12.7) y 4.0 (IC 95%: 2.5 a 5.5) meses, en ese orden. El tratamiento continuado se asoció con mejoría significativa en la supervivencia libre de progresión (*hazard ratio* [HR] 1.97, IC 95%: 1.09 a 3.54, $p = 0.02$), en comparación con el abandono de la trabectedina. Tras 12 meses de la aleatorización, había mayor proporción de individuos con vida entre quienes recibían el fármaco en comparación con quienes interrumpieron el tratamiento, con una mediana de

tiempo de supervivencia general de 27.9 (IC 95%: 22.8 a 33.6) meses en los primeros y 16.5 (IC 95%: 13.0 a 22.2) en los segundos. No se hallaron diferencias estadísticamente significativas en la supervivencia general entre los grupos (HR 1.97, IC 95%: 0.85 a 4.56, $p = 0.12$).

De un grupo de 46 pacientes evaluados para determinar el perfil de seguridad del fármaco, los efectos adversos de grado 3 más frecuentemente informados fueron elevación asintomática de transaminasas, neutropenia y oclusión intestinal. En un paciente que recibió tratamiento continuado se observó trombocitopenia de grado 4, y en dos individuos que interrumpieron la terapia se observó elevación de las transaminasas de grado 4 y embolia pulmonar. Seis pacientes (dos en cada grupo) informaron efectos adversos graves, que no se consideraron relacionados con el tratamiento.

El presente estudio reveló falta de progresión de la enfermedad en casi 50% de los pacientes con sarcoma de tejidos blandos refractario a doxorubicina que recibieron seis ciclos de trabectedina, y el abandono temprano del uso de este fármaco se asoció con peor supervivencia libre de progresión que la continuación de la terapia. Se halló que el perfil de seguridad de la trabectedina es adecuado, y su administración no se asoció con toxicidad acumulativa, incluso durante períodos prolongados. Los autores concluyen que se debe utilizar este fármaco en pacientes con sarcoma de tejidos blandos refractario a la doxorubicina hasta la aparición de intolerancia o progresión de la enfermedad, puesto que el abandono temprano de su uso se asoció con progresión más rápida de la enfermedad.

 + Información adicional en www.siicsalud.com/dato/resiic.php/147731

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

Contacto directo

Trabajos Distinguidos Oncología 24 (2016) 29

con expertos

Los lectores de Trabajos Distinguidos pueden formular consultas a los integrantes de los comités científicos, columnistas, corresponsales y consultores médicos de SIIC cuyos nombres se citan en la página www.siicsalud.com/main/geo.htm.

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

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

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

.....
 Firma

.....
 Aclaración

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

con autores distinguidos

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

TD N°	Título	Dirección
A	Utilidad de la ultrasonografía endoscópica...	• Dr. A. Z. Gimeno-García. Hospital Universitario de Canarias. Unidad de Endoscopia (10ª planta). Departamento de Gastroenterología, 38004, Islas Canarias, España
B	El predominio de los linfocitos Th17...	• Dr. H. Prado García. Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias Ismael Cosío Villegas, Ciudad de México, México
1	Papel del Análisis de ADN Tumoral Circulante...	• Dr. C. Zhou. Department of Medical Oncology, Shanghai, China
2	Terapia Dirigida para el Cáncer Gástrico Avanzado...	• Dr. O. Kanat. Department of Medical Oncology, Bursa, Turquía
3	Prevalencia de Genotipo de Papilomavirus...	• Dr. J. Monsonego. Institut du Col, 75017, París, Francia
4	Quimioterapia Estándar con Bevacizumab...	• Dr. A. M. Oza. Medical Research Council Clinical Trials Unit, University College London, Londres, Reino Unido
5	Dos Décadas después del Descubrimiento...	• Dr. C. S. Walsh. Department of Obstetrics and Gynecology, Cedars-Sinai Medical Center, Los Angeles, California, EE.UU.
6	El Desafío de Bloquear Varios Miembros...	• Dr. J. Martínez-Useros. Fundación Jiménez Díaz, Translational Oncology Division, Oncohealth Institute, Madrid, España
7	Tendencias en Cáncer de Pulmón	• Dr. T. K. Owonikoko. Department of Hematology and Medical Oncology, and Biostatistics Core, Atlanta, Georgia, EE.UU.
8	Expresión Génica en Células de Cáncer de Mama...	• Dr. S. Sleijfer. Department of Medical Oncology and Cancer Genomics Netherlands, Erasmus MC Cancer Institute, Erasmus University Medical Center, Rotterdam, Países Bajos
9	Resultado de la Tomografía por Emisión...	• Dr. M. Choi. Department of Medicine, Stony Brook University, Stony Brook, Nueva York, EE.UU.
10	Trabectedina en Pacientes con Sarcoma...	• Dr. N. Penel. Medical Oncology Department, Centre Oscar Lambret, Lille, Francia

Autoevaluaciones de lectura

Trabajos Distinguidos Oncología 24 (2016) 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	¿Qué fármaco es utilizado para tratar las quinasas de ALK mutadas?	A) Alectinib. B) Erlotinib. C) Ceritinib. D) A y C son correctas.
2	¿Por qué motivo el cáncer gástrico es una de las principales causas de mortalidad por cáncer a nivel mundial?	A) Es un tumor muy agresivo. B) Existe negligencia por parte de los médicos para diagnosticar este cáncer. C) En 65% de los casos se diagnostica en etapas tardías. D) A y C son correctas.
3	¿Qué genotipo de HPV se ha asociado con mayor riesgo de cáncer de cérvix?	A) HPV 16. B) HPV 32. C) HPV 18. D) A y C son correctas.
4	¿Qué fármaco se utiliza habitualmente como primera línea de quimioterapia en el cáncer de ovario?	A) Carboplatino. B) Metotrexato. C) Paclitaxel. D) A y C son correctas.
5	¿En qué procesos intervienen las proteínas BRCA1 y BRCA2?	A) En la reparación del daño del ADN de cadena única. B) En el proceso de recombinación homóloga para la reparación del daño del ADN de doble cadena. C) En la inhibición de la de la poli (ADP ribosa) polimerasa (PARP). D) A y C son correctas.
6	¿Qué fármaco se utiliza habitualmente para el tratamiento del carcinoma de células escamosas de cabeza y cuello en estadios avanzados?	A) El trastuzumab. B) La quimioterapia basada en doxorubicina. C) La quimioterapia basada en cisplatino. D) El adalimumab.

Respuestas correctas

TD N°	Respuesta	Fundamento	Opción
1	A y C son correctas.	A pesar de la respuesta inicial a los inhibidores de la quinasa de tirosinas, la mayoría de los pacientes presentarán resistencia a estos fármacos durante el año posterior al inicio del tratamiento, y se han diseñado inhibidores de segunda y tercera generación para atacar las quinasas mutadas, como alectinib y ceritinib para ALK.	D
2	A y C son correctas.	El cáncer gástrico representa la tercera causa de mortalidad por cáncer a nivel mundial (8,8% del total de estos eventos), puesto que es un tumor muy agresivo y en 65% de los casos es diagnosticado en estadios irresecables o con metástasis a distancia.	D
3	A y C son correctas.	Si bien los estudios de este tipo detectan generalmente 14 genotipos de HPV de alto riesgo, se estima que 70% de los casos de cáncer de cérvix se deben a la infección por las cepas 16 y 18 de este virus.	D
4	A y C son correctas.	El tratamiento de casos avanzados o con mal pronóstico tradicionalmente incluye la cirugía seguida de quimioterapia con carboplatino y paclitaxel, y actualmente se incorporaron fármacos dirigidos contra el factor de crecimiento vascular endotelial.	D
5	En el proceso de recombinación homóloga para la reparación del ADN de doble cadena.	Las proteínas BRCA1 y BRCA2 son críticas en el proceso de recombinación homóloga para la reparación del daño del ADN de doble cadena.	B
6	La quimioterapia basada en cisplatino.	En dos tercios de los pacientes con carcinoma de células escamosas de cabeza y cuello, el cuadro se diagnostica en estadios III a IV, que requieren tratamiento con cirugía, radioterapia y quimioterapia basada en cisplatino (principalmente, como paliativo).	C