

## Novedades seleccionadas

Estudios recientemente publicados en prestigiosas revistas internacionales, redactados por los médicos que integran la agencia Sistema de Noticias Científicas (aSNC), brazo periodístico de SIIC. Cada trabajo de Novedades distinguidas ocupa alrededor de una página.

### 9 - Revisión sobre el Uso de Gemcitabina para el Cáncer de Cuello Uterino

Candelaria M, Cetina L, de la Garza J y colaboradores

European Journal of Cancer Supplements 5(1):37-43, Ene 2007

El carcinoma de cuello uterino (CCU) ocupa el segundo lugar entre los tumores malignos femeninos y el séptimo a nivel mundial; pero su frecuencia es mucho mayor en los países en desarrollo, que aportan el 83% de los casos, donde representa el 15% de todos las neoplasias, con un riesgo del 1.5% de presentar esta enfermedad antes de los 65 años. El CCU en los países desarrollados corresponde al 3.6% de los nuevos casos de cáncer, con un 0.8% de riesgo acumulativo.

El estadio tumoral define el tratamiento del CCU, que de acuerdo con la clasificación FIGO (Federación Internacional de Ginecología y Obstetricia) puede ser de tres tipos.

*Estadios tempranos:* IA1 (procedimientos locales, como conización o histerectomía extrafascial) e IA2-IB1 (histerectomía radical o terapia radiante si existen contraindicaciones médicas para la cirugía).

*Enfermedad localmente avanzada:* estadios IB2-IVA, se tratan con terapia concurrente quimiorradiante basada en cisplatino.

*Enfermedad sistémica o recurrencia local:* estadio IVB, cuyo tratamiento estándar es la quimioterapia (QT) paliativa basada en cisplatino.

Los resultados de la QT sistémica para la enfermedad metastásica, recurrente o persistente son francamente desalentadores, ya que las tasas de respuesta son escasas y de corta duración, lo que no permite modificar las tasas de supervivencia general (SG) y libre de progresión (SLP).

Desde la década del '80, el estándar de tratamiento para el CCU persistente o recurrente ha sido el cisplatino como agente único, frente al cual se comparan los nuevos esquemas. Sin embargo, en un estudio de fase III del *Gynecologic Oncology Group*, se obtuvieron resultados significativamente superiores con la combinación de cisplatino y topotecán, con medianas de SG de 9.4 versus 6.5 meses para el cisplatino solo ( $p = 0.017$ ); mientras que la tasa de respuesta fue de 27% versus 13%, con 4.6 versus 2.9 meses como mediana de SLP ( $p = 0.014$ ). Las amplias diferencias llevaron a que actualmente se considere como estándar de tratamiento la asociación de cisplatino y topotecán; no obstante, también con este esquema las respuestas son en su mayoría de tipo parcial y corta duración, lo que resalta la necesidad de contar con nuevas opciones.

La gemcitabina, un inhibidor de la síntesis de ADN, es un análogo de la desoxicitidina con actividad citotóxica demostrada frente a varias líneas celulares cancerosas, tanto *in vitro* como en modelos animales y humanos; asimismo, es activa ante tumores sólidos, tanto como agente único como asociada con cisplatino. Está comprobada la actividad de la gemcitabina frente a líneas celulares de CCU, mientras que en la clínica se informaron buenos resultados en cuatro estudios, con un esquema de 28 días (3 semanas de tratamiento en dosis de 800 a 1 250 mg/m<sup>2</sup>, 1 semana de descanso). Pese a que las tasas de respuesta obtenidas no fueron muy relevantes (0 a 11%), en la mayor parte se obtuvo mejoría de los síntomas y estabilización de la enfermedad, con niveles de toxicidad insignificantes.

La decisión de combinar gemcitabina con cisplatino surgió a partir de la conocida sinergia entre ambas drogas, que llevó a probar esta combinación en el manejo del CCU recurrente o avanzado. En uno de los ensayos en fase III con cisplatino y gemcitabina, en 28 pacientes previamente irradiadas con CCU recurrente, se efectuó QT en ciclos de 28 días, con 50 mg/m<sup>2</sup> de

cisplatino en el día 1 y 600 a 1 000 mg/m<sup>2</sup> de gemcitabina en los días 1, 8 y 15. La toxicidad predominante fue hematológica, sin que se pudieran alcanzar las dosis máximas toleradas; asimismo, se comprobó respuesta completa (RC) en una paciente (tasa de respuesta: 15%), mientras que el 41% estabilizó la enfermedad y 44% progresó, con una mediana de supervivencia de 11.9 meses.

Una variante de este esquema con menor dosis de gemcitabina e igual de cisplatino durante 3 semanas fue analizada en otro ensayo con 19 pacientes, con una tasa general de respuesta de 41%, RC en un caso y 6 respuestas parciales (RP); asimismo, la tolerancia fue buena y se presentó toxicidad hematológica de grado IV en sólo el 3.6% de las pacientes.

El mismo esquema con una dosis de cisplatino de 70 mg/m<sup>2</sup> fue probado en 51 casos, de los cuales 40 fueron evaluables y mostraron 3 RC (7.5%), 27 RP (67.5%), 5 estabilizaciones (12.5%) y 5 progresiones (12.5%), con la mielosupresión como principal manifestación de toxicidad. Se lograron medianas de tiempo hasta la progresión de 8.3 meses, y de 9.6 meses de supervivencia; asimismo, con un seguimiento de 0.3 a 22.1 meses (mediana 7.7), al año continuaba con vida el 30% de las pacientes.

Otro trabajo evaluó el mismo esquema sobre 57 pacientes, con tasas de respuesta general objetiva de 15% (RC) y 35% (RP); al tiempo que las tasas de supervivencia a 1 y 2 años fueron de 44% y 26%, respectivamente; con buena tolerancia y un 9% de toxicidad hematológica grado III o superior.

La combinación fue analizada con variaciones de las dosis por otros autores, en trabajos que incluyeron 32 y 14 pacientes, tratadas con 30 a 33 mg/m<sup>2</sup> de cisplatino y 800 o 100 mg/m<sup>2</sup> de gemcitabina, cuyos resultados coincidieron en señalar la actividad y buena tolerancia de esta combinación. A partir de estos informes, actualmente el estudio GOG-204 lleva a cabo la comparación de cuatro combinaciones diferentes de cisplatino, con topotecán, vinorelbina, paclitaxel y gemcitabina, de los cuales se esperan datos que demuestren si existen diferencias en efectividad, impacto en la calidad de vida y toxicidad.

Durante mucho tiempo el estándar de cuidado en el CCU era el tratamiento radiante, con supervivencias a 5 años de 72.2%, 63.7%, 41.7% y 16.4%, en los estadios IB2, IIB, IIIB y IVA, respectivamente; sin embargo, se comenzó a utilizar y evaluar la quimiorradiación en un intento por mejorar los resultados, lo que pudo ser demostrado recién en 1999. La evaluación de unas 2 000 pacientes permitió demostrar tasas de supervivencia significativamente mejores con QT y terapia radiante concomitante, frente a los casos tratados sólo con radiación, lo cual fue confirmado por dos metanálisis que encontraron 10% y 13% de aumento absoluto en la supervivencia de las pacientes así tratadas.

Más recientemente, se evaluaron los resultados de cisplatino y paclitaxel con radioterapia concurrente en 27 pacientes, las que lograron la RC en todos los casos; con 2 recurrencias a distancia luego de 22 y 24 meses, y un caso de progresión local a los 6 meses de finalizar la radioterapia.

Aún no se ha determinado el esquema óptimo y las dosis, pero la quimiorradiación basada en platino es el estándar de tratamiento en CCU localmente avanzado. Los informes del estudio GOG-125 señalan que con 6 ciclos de 40 mg/m<sup>2</sup> de cisplatino semanales se logra igual efectividad y menor toxicidad, frente a un esquema de 21 días de cisplatino y 5-fluorouracilo.

Tanto sola como asociada con cisplatino, la gemcitabina actúa como un poderoso radiosensibilizador en líneas celulares de CCU. Esta propiedad fue investigada en 10 pacientes con CCU no tratado, estadios IB2-IIIB, que recibieron gemcitabina como agente único y radioterapia de haz externo (*external beam radiotherapy* [EBRT]) en dosis de 50.4 Gy, divididas en 28

fracciones durante 5.5 semanas, con una dosis alta adicional de braquiterapia intracavitaria. La administración de gemcitabina se realizó en dosis escalonadas de 50 a 150 mg/m<sup>2</sup> a lo largo de 6 semanas, sin eventos adversos limitantes. Los resultados avalan fuertemente los informes preclínicos sobre las propiedades radiosensibilizadoras de la gemcitabina, ya que con una mediana de seguimiento de 29 meses (9-33) todas las pacientes se encontraban libres de enfermedad, excepto una.

Esta combinación con dosis de 300 mg/m<sup>2</sup> semanales de gemcitabina y EBRT con 50 Gy, fue evaluada en un estudio en fase II, con 19 pacientes en estadio IIIB tratadas por 5 semanas, las cuales tuvieron buena tolerancia, sin toxicidad de grado IV. La RC se logró en 17 casos, con tasas de SLE y SG de 84% y 100%, respectivamente, a 20 meses de seguimiento; en coincidencia con los hallazgos de eficacia y toxicidad de otros autores, incluso en pacientes con alteraciones de la función renal por obstrucción tumoral ureteral.

El efecto sinérgico de la gemcitabina no sólo existe para la radiación sino también con el cisplatino; lo que fue demostrado en un ensayo que incluyó 60 pacientes tratadas con esa combinación y EBRT pelviana, asociada con braquiterapia. La toxicidad hematológica de grado III o IV se mantuvo en niveles < 10%, con 88.3% de RC y 68.3% de supervivencia a los 51 meses. Otros estudios efectuados con variaciones de las dosis y los esquemas de radioterapia confirmaron estos buenos resultados, con 89% de RC y 81% de SLE a 14 meses.

Se realizó un estudio aleatorizado en fase II que tomó la tasa de RC patológica como un indicador sustituto de supervivencia, comparada entre los dos grupos del ensayo: con cisplatino y gemcitabina o con cisplatino solo. Se incluyeron 83 pacientes con CCU en estadios IB2, IIA y IIB, asignadas al azar para recibir 6 ciclos de uno de los esquemas junto con EBRT de 50 Gy; las cuales fueron sometidas a histerectomía radical con linfadenectomía pelviana y paraaórtica, luego de 3 semanas de la radioterapia. Pese a la mayor toxicidad de los regímenes evaluados, los resultados fueron alentadores, con 55% de RC patológicas (IC 95%: 35.5-73) en el grupo de cisplatino y 77.5% (IC 95%: 57-90) en el de terapia combinada ( $p = 0.0201$ ).

Sobre la base de estos resultados se inició un estudio en fase III de tipo abierto, multicéntrico, que abarcó 500 pacientes evaluables con CCU en estadios FIGO IIB-IVA, asignadas al azar para recibir cisplatino y gemcitabina durante la radioterapia, seguida de braquiterapia y 2 ciclos de QT adyuvante combinada, o bien al grupo control de quimiorradiación con cisplatino solo y sin adyuvancia. Aunque los resultados están pendientes, las observaciones han llevado a los autores a plantear la posibilidad de prescindir de la braquiterapia, debido a la buena tasa de respuesta patológica obtenida con el esquema combinado.

La combinación de gemcitabina y cisplatino, en dosis de 100 o 50 mg/m<sup>2</sup>, administrada antes del cisplatino (40 mg/m<sup>2</sup>), fue evaluada en un estudio en fase I, junto con EBRT de 45 a 50 Gy y braquiterapia hasta 85 Gy. La aparición de toxicidad limitante antes de alcanzar la mitad de la dosis de gemcitabina motivó la suspensión del estudio; pero se comprobaron RC en todas las pacientes, confirmadas por patología en cuatro casos. Los hallazgos señalan que si se administra gemcitabina antes del cisplatino en quimiorradiación, puede ser necesario reducir la dosis de este último; no obstante, otros autores coinciden en señalar los resultados alentadores que se obtienen en el CCU al usar la gemcitabina como radiosensibilizador.

El papel de la QT neoadyuvante en el CCU localmente avanzado fue analizado en varios ensayos clínicos, desde los años '80; pero los últimos metanálisis confirmaron las conclusiones iniciales, sin beneficios significativos para el uso de terapia neoadyuvante seguida de radiación (proporción de riesgo [PR] = 1.01, IC 95%: 0.88-1.15,  $p = 0.913$ ). Sí se demostró en otro metanálisis que la neoadyuvancia seguida de tratamiento quirúrgico logró beneficios significativos, comparada con la radiación sola, con descenso de 36% en el riesgo de muerte (PR = 0.64, IC 95%: 0.52-0.79,  $p = 0.00003$ ); lo que equivale a un incremento en la supervivencia a 5 años del 45% al 60%, o un aumento absoluto del 15% (8%-21%).

La modalidad de neoadyuvancia seguida de cirugía será

comparada con el tratamiento estándar en un estudio europeo en curso de la *European Organisation for Research and Treatment of Cancer*, en el cual se valorarán SG, SLE, toxicidad y calidad de vida de las pacientes.

El uso de gemcitabina en neoadyuvancia, combinada con cisplatino u oxaliplatino, fue informado en tres ensayos clínicos. Un estudio incluyó 41 casos en estadio FIGO IB2-IIIB tratados con 3 ciclos de cisplatino (100 mg/m<sup>2</sup>) y gemcitabina (1 000 mg/m<sup>2</sup>), seguidos por tratamiento locorregional, quirúrgico o con quimiorradiación concomitante. Los resultados mostraron 95% de respuestas objetivas (IC 95%: 88%-100%), con 3 RC (7.5%) y 35 RP (87.5%); mientras que en 6 de las 23 de las pacientes operadas se comprobó RC patológica (26%), con baja toxicidad.


En otro de los estudios se utilizó un esquema con 3 ciclos de oxaliplatino y gemcitabina, en 10 pacientes similares, con una tasa de respuesta clínica general del 80%, 3 RC (30%) y 5 RP (50%); asimismo, fueron operadas 7 de las pacientes (70%). Se presentó moderada toxicidad hematológica, con granulocitopenia de grado III y IV en 23% y 3%, respectivamente; asimismo, todas las pacientes estaban libres de enfermedad a los 10 a 12 meses (mediana: 11 meses).

El tercer ensayo evaluó 28 mujeres, con 18 casos de tumores IB2 tipo *bulky*, que recibieron 2 ciclos de cisplatino (70 mg/m<sup>2</sup>) y gemcitabina (1 000 mg/m<sup>2</sup>), seguidos por cirugía o radioterapia; entre los cuales se comprobaron 9 RC (33.3%) y 15 RP (55.5%) luego de la QT de inducción, con 3 casos de estabilización de la enfermedad (11.1%). Se efectuó tratamiento quirúrgico en las 24 pacientes que respondieron, con detección de RC patológica en 2 de las 9 RC; asimismo, sólo se encontraron 13 casos de toxicidad de grado III o superior. No se comprobaron diferencias estadísticamente significativas en la SG y los resultados del seguimiento, con medianas de 28 y 24 meses, al comparar QT neoadyuvante con cisplatino y gemcitabina, con quimiorradiación basada en cisplatino.

Los tratamientos evaluados parecen ser equivalentes a la luz de estos informes; pero se esperan nuevos datos de estudios en curso.

Los procedimientos quirúrgicos conservan un papel fundamental en el tratamiento de los estadios tempranos del CCU, con elevadas tasas de curación; pero en casos de enfermedad recurrente y metastásica, la superioridad demostrada del régimen combinado con cisplatino y topotecán, frente al cisplatino solo, es el progreso más significativo, pese a que aún no se han establecido las dosis y combinaciones óptimas. Las buenas características de actividad y tolerabilidad de la gemcitabina han sido claramente comprobadas, y se espera que del estudio GOG-204 surja la confirmación del papel de las combinaciones con cisplatino en el tratamiento de la enfermedad metastásica y las recurrencias. La quimiorradiación concurrente basada en cisplatino es actualmente el tratamiento estándar en la enfermedad localmente avanzada, pero es posible que el uso de radiosensibilizadores como la gemcitabina, permita mejorar los resultados. La superioridad de la combinación de cisplatino y gemcitabina, frente al cisplatino solo, ha sido demostrada por las RC patológicas; asimismo, se están evaluando en la actualidad los beneficios de la QT neoadyuvante seguida de cirugía, en el manejo de la enfermedad localmente avanzada. Los autores expresan que se debería considerar la neoadyuvancia con combinaciones de cisplatino y gemcitabina, si los informes de nuevos estudios confirman que resulta al menos tan efectiva como la quimiorradiación basada en cisplatino.

 Información adicional  
www.siicsalud.com/dato/resic.php/93546

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

## 9 - Disponibilidad de un Software Libre como Guía de Radioterapia Basada en Imágenes Moleculares

Graves E, Quon A, Loo Jr B

### Technology in Cancer Research & Treatment (TCRT)

6(2):111-112, Abr 2007

En la actualidad, la tomografía por emisión de positrones (PET) es la técnica de imágenes molecular de uso predominante en oncología clínica. El radiotrazador más frecuentemente utilizado es la <sup>18</sup>F-fluoro-2-desoxiglucosa (FDG), que indica la actividad metabólica del tumor. Los equipos combinados de PET y tomografía computarizada (PET-CT) permiten la fusión exacta de la información metabólica con imágenes anatómicas de alta resolución. La incorporación del PET en la planificación del tratamiento radiante reduce la variabilidad interobservador respecto de la definición de los volúmenes tumorales. Los parámetros metabólicos medidos mediante FDG-PET pueden predecir, en forma precoz, la respuesta del tumor a la terapia como para permitir una intervención individualizada. Además, estas imágenes funcionales han identificado variación en el metabolismo intratumoral e intertumoral, que permite la posibilidad de adecuar la dosis de radiación a los hallazgos de PET, o aumentar la dosis de radiación a las regiones tumorales PET-positivas, con el objetivo de mejorar la evolución del paciente.

Para la incorporación del PET en la planificación de la radioterapia oncológica se requieren métodos confiables y prácticos para delinear los volúmenes basados en este método. Los procedimientos de segmentación varían desde la demarcación del contorno en forma manual (que es un procedimiento laborioso) a la segmentación automática. Este último procedimiento asume la existencia de un umbral de intensidad que distingue la captación de radiotrazador por el tejido patológico del tejido normal. Es importante mencionar que el PET ofrece una representación del cáncer que es fundamentalmente diferente de aquellas brindadas por la TC y las imágenes anatómicas.

Los autores han desarrollado un *software* para explorar la segmentación de múltiples juegos de imágenes moleculares o anatómicas. El programa RT\_Image fue desarrollado en *Interactive Data Language* (IDL). Se trata de un paquete de procesamiento de imágenes que permite mostrar y evaluar las imágenes de cualquier modalidad compatible con DICOM.

En este informe los autores examinan la implementación de una estrategia de segmentación para definir los volúmenes del tumor en imágenes de PET con este programa y evalúan su rendimiento y exactitud.

Se eligió el IDL como base de esta aplicación debido a: 1) la disponibilidad de un gran número de funciones predefinidas relativas al análisis y procesamiento de imagen, 2) la simplicidad del desarrollo de la aplicación, 3) la portabilidad de los códigos en diferentes sistemas operativos y 4) la capacidad de distribuir aplicaciones IDL mediante la utilización de *IDL Virtual Machine* disponible en forma libre sin necesidad de licencia.

Las tres informaciones básicas utilizadas en la operación interna del RT\_Image, cuando el programa se inicia, son RTImage\_Collection, RTIROICollection y RTIView. Al iniciar el programa se crean la dos primeras que sirven como contenedor de cualquier imagen o región de interés (ROI) que se haya generado o cargado. La información de la imagen se almacena en una serie de objetos RT\_Image guardada dentro de la carpeta general. Los métodos asociados con cada objeto RTImage permiten la proyección de la imagen de acuerdo a cualquier transformación arbitraria, como también la transformación entre los *frames* físicos (reales) y los de las imágenes coordinadas. Las ROI se representan en una estructura jerárquica general similar, las ROI individuales se almacenan en los objetos de RTIROI, cada uno de los cuales es un subdirectorio del RTIROICollection principal.

El RTIView es el directorio final utilizado dentro del RT\_Image para describir una transformación de la visualización. Cada una

de las ventanas utilizadas en el programa tiene su propia RTIView asociada que define los parámetros actuales de la ventana.

El RT\_Image lee la información de las imágenes en la forma de un grupo de archivos DICOM. Se utiliza un buscador diseñado por el usuario para localizar rápidamente la imagen deseada mediante el nombre del paciente, la modalidad de la imagen, fecha o el tipo de estudio.

Una vez que el volumen de la imagen se carga en la memoria del programa, las ROI se pueden cargar de la estructura DICOM-RT o de un archivo específico del RT\_Image, luego que se ha cargado la información de la TC y PET del paciente. Cuando dos o más imágenes están en memoria, el usuario puede además seleccionar «fusión» de la lista, lo que permite que una imagen sea representada como otra imagen semitransparente sobreimpuesta. Las ventanas de la derecha muestran las vistas coronal y sagital y se pueden utilizar para navegar a través del juego de imágenes. La ventana central brinda el área de trabajo principal del usuario. Los parámetros de esta ventana se pueden agrupar en la ventana *View*, esta interfase permite la especificación de la vista actual como una función del centro, rotación relativa de los ejes a la derecha/izquierda (X), anterior/posterior (Y) y superior/inferior (Z), resolución, tipo de proyección y tipo de muestra. Mediante una serie de herramientas, el RT\_Image es capaz de comparar información seriada, de tipos cruzados, o pacientes cruzados durante una única sesión de análisis.

Existen varias herramientas para la creación de ROI nuevas dentro de una sesión del RT\_Image. Las regiones se pueden dibujar mediante la utilización de las opciones elíptica o rectangular, o mediante el dibujo libre. Una vez que se define la ROI, se muestra en la lista y se puede editar. El usuario puede especificar el nombre y las características mediante la ventana *Edit ROI*, y puede aplicar un número de operaciones a la región definida.

Se creó y testeó un método basado en el gradiente para la segmentación de la información del PET en volúmenes objetivos. El procedimiento es semiautomático, requiere un observador experimental para identificar zonas de acumulación patológica del radiotrazador que luego son segmentadas. Con la utilización del «clic» del *mouse* en una región con aumento de la captación, mediante este procedimiento se estiman los bordes del tumor en la forma de un grupo de límites bidimensionales, esos contornos luego son reprocesados mediante la utilización de interpolación lineal para incrementar la densidad de los vértices a lo largo del dibujo, por un factor 2. Para la detección de los gradientes se utiliza una variante del método de Marr-Hildreth de detección de bordes.

Con el objetivo de evaluar la técnica de gradiente descrita previamente, el procedimiento se aplicó tanto a un juego de imágenes simulada como a un juego de imágenes reales de PET.

En la institución donde trabajan los autores se ha integrado el RT\_Image al flujo de trabajo con el objetivo de planear la terapia radiante para permitir la creación o modificación de los planes de tratamiento, basándose en los métodos de segmentación de PET.

El proceso de cargar un juego de imágenes en PET de 128 x 128 x 239 requirió 12.2 segundos (0.05 segundos/slice), mientras que un juego de imágenes en TC de 512 x 512 x 239 llevó 22.6 segundos (0.09 segundos/slice). El *display* del juego de imágenes de PET llevó 0.27 segundos, este tiempo aumentó a 0.38 segundos cuando se mostraron 37 ROI. Para las imágenes en tomografía, la actualización de las 3 listas requirió 0.95 segundos sin ROI o 1.13 segundos con ROI.

La operación de segmentación de PET basado en el gradiente se aplicó a fantasmas y a información irregular de PET de distintas relaciones de objeto:fondo, para evaluar la diferencia entre este nuevo procedimiento y los métodos ya existentes basados en umbral. Cuando se aplicó a fantasmas esféricos de un radio grande y una relación alta objeto:fondo, los resultados de ambas técnicas fueron similares y devolvieron los contornos del fantoma utilizado. Sin embargo, cuando la relación objeto:fondo fue reducida el método basado en el gradiente retornó contornos similares al fantoma mientras que la exactitud del método basado en el umbral cayó en forma marcada. También se

observó esta tendencia para los fantasmas de radio medio y pequeño con la técnica basada en el gradiente, generando resultados concordantes con el espectro de relaciones objeto:fondo estudiadas. Ambas técnicas son sensibles al volumen, sin embargo, las pequeñas desviaciones estándares asociadas con el contorno basado en el gradiente reflejan la variación mínima en la similitud de los contornos a través de varias relaciones objeto:fondo. Se observó un comportamiento similar respecto de la información que simuló volúmenes irregulares. Es aparente que para una alta relación objeto:fondo, la técnica de umbral es levemente mejor que la de gradiente, sin embargo esta relación se revierte cuando la relación objeto:fondo disminuye.

La información obtenida con el RT\_Image fue exportada en forma satisfactoria a un juego de estructuras DICOM-RT. Este archivo fue enviado vía transferencia DICOM a la estación de trabajo y se importó satisfactoriamente a la planificación de tratamiento del paciente.

Aunque existe una variedad de *softwares* para analizar la información de imágenes, muchas de esas aplicaciones actualmente disponibles en forma gratuita no fueron específicamente diseñadas para integrarse a un ambiente clínico. Además, el desarrollo de productos de imágenes se concentró primariamente en aplicaciones de radiología, lo que dejó un número de usos potenciales de otras áreas implementadas en forma insuficiente o no incorporadas en forma efectiva al flujo de trabajo de otros departamentos.

El *software* descrito en este trabajo representa un intento de cubrir esas necesidades, al ofrecer un programa de visualización y análisis que puede ser agregado a cualquier plataforma de manejo clínico compatible con DICOM. El RT\_Image permite mostrar imagen DICOM de distintos ángulos y analizar completamente las ROI e importar/exportar mediante la utilización del DICOM\_RT estándar. La aplicación RT\_Image, al estar construida en IDL, se puede distribuir libremente a través de la utilización de *IDL Virtual Machine*.

El método de segmentación basado en gradiente descrito aquí representa un ejemplo de cómo nuevas técnicas para imágenes de segmentación funcional se pueden implementar y aplicar dentro de la infraestructura del RT\_Image. Tanto las técnicas de umbral como de gradiente son sensibles al volumen objetivo y el método de gradiente no es tan exacto como la técnica de umbral a una relación elevada objeto:fondo. Sin embargo, debido a que este método utiliza el gradiente de la imagen y no la intensidad absoluta, la técnica es menos sensible a la relación objeto:fondo y puede brindar información o resultados confiables para señales muy débiles.

En opinión de los autores quedó demostrado cómo se puede implementar y aplicar dentro de la infraestructura de RT\_Image una herramienta prototipo para producir volúmenes objetivos definidos por PET para radioterapia. Sin embargo, las herramientas de análisis contenidas en este *software* no significan que estén limitadas solamente a esta aplicación. La incorporación de las imágenes moleculares y el PET a la medicina clínica están en sus comienzos y muchos interrogantes respecto de la implementación de la información y la aplicación en la actualidad no tienen respuesta. Es intención de los autores desarrollar el RT\_Image cooperativamente dentro de la comunidad de imágenes como un puente entre las investigaciones clínicas y de imágenes moleculares desde limitación de bordes.

 **Información adicional**  
www.siicsalud.com/dato/resiic.php/93547

## 10 - Presentación de un Caso de Sarcoma de Kaposi Clásico

Fernández Pérez I, Vázquez Tuñas L, Castellanos Díez J y colaboradores

*Clinical & Translational Oncology* 9(4):255-257, Abr 2007

El sarcoma de Kaposi (SK) es una proliferación de células endoteliales que frecuentemente es multicéntrica e involucra desde lesiones nodulares a placa y nódulos múltiples.

Se distinguen cuatro tipos que se presentan con las mismas características histológicas típicas: SK clásico, endémico (africano), relacionado con trasplante y con inmunodeficiencia/yatrogénico y un SK más agresivo relacionado con el sida (epidémico).

Se presenta el caso de una mujer de 67 años con diagnóstico de SK y enfermedad metastásica, ambos sin relación alguna con inmunodeficiencia conocida.

Se trata de una mujer de 67 años internada en 2001 por diarrea subaguda que había evolucionado durante los últimos meses, asociada a anemia normocítica-normocrómica y a insuficiencia renal-prerenal secundaria. Durante la internación se detectó una leve disminución en los niveles de inmunoglobulina (Ig) y esplenomegalia homogénea. Los estudios virales serológicos fueron negativos y la mujer fue dada de alta. En 2004 se internó nuevamente por un síndrome febril prolongado asociado con infección del tracto respiratorio, pancitopenia leve a moderada, biopsia de médula ósea negativa e insuficiencia renal leve. La función respiratoria y renal empeoró durante la internación, presentó acidosis, pancreatitis aguda y se sospechó vasculitis sistémica no complicada, entre otras complicaciones. Durante la internación la paciente presentó lesiones cutáneas eritematosas elevadas en miembro inferior derecho. El 2 de agosto de 2004 la paciente fue dada de alta luego de la recuperación de la función renal y de la normalización de las alteraciones hematológicas, excepto la anemia. Al alta continuó con tratamiento con elevadas dosis de corticoides durante 2 meses, las cuales fueron disminuidas.

Luego del alta y debido a la progresión de las lesiones cutáneas, consultó con un dermatólogo, quien luego de la biopsia, diagnosticó lesión compatible con SK asociado al virus herpes humano tipo 8 (HHV-8). Se indicó tratamiento local sin mejoría. Luego de presentar pérdida de peso y disfagia/odinofagia la paciente fue internada. Mediante tomografía computarizada se diagnosticaron múltiples lesiones metastásicas en hígado, bazo y pulmones. Se detectaron lesiones sospechosas en esófago, como también lesiones moradas en amígdalas con biopsia positiva para SK. La paciente presentaba hepatoesplenomegalia evidente, los análisis serológicos y de médula ósea no cambiaron y persistieron los niveles bajos de Ig.

Tras diagnosticar SK clásico con enfermedad extensa, el 1 de marzo de 2005 se inició tratamiento con doxorubicina; luego del primer ciclo, la paciente presentó toxicidad hematológica y síndrome febril con respuesta parcial de las lesiones cutáneas. Por este motivo se indicó en forma profiláctica la administración de factor estimulante de colonias de granulocitos/macrófagos (G-CSF) para el ciclo siguiente, luego del segundo ciclo las lesiones cutáneas empeoraron, lo que se atribuyó al G-CSF y al fenómeno de Koebner. En el tercer ciclo se inició tratamiento con doxorubicina liposomal sin apoyo de G-CSF. La tomografía computarizada reveló más del 75% PR de respuesta parcial pulmón y en hígado y desaparición de las lesiones ENT. Luego de 6 ciclos, la tomografía reveló remisión de la enfermedad, por lo que se suspendió el tratamiento, hasta la fecha no hay signos de progresión de la enfermedad. A nivel cutáneo el único sitio que presenta lesión es el miembro inferior derecho, con máculas pigmentadas y edema en el miembro inferior izquierdo.

El SK habitualmente aparece en las partes inferiores de los miembros inferiores con neoformaciones en forma de máculas o nódulos rojizos-morados o marrón oscuro. En la mayoría de los casos progresa lentamente y se han descrito remisiones espontáneas en el 2% de los afectados. Sin embargo, su curso puede ser rápidamente progresivo y producir la muerte en pocas semanas. En esta paciente probablemente hay una combinación

de factores: un déficit de Ig, inmunosupresión debido al tratamiento prolongado con corticoides y también infección por HHV-8, determinada por PCR. También el caso está asociado con fenómeno de Koebner secundario al rascado en los sitios adyacentes a la lesión principal. Sin embargo, en este caso el empeoramiento de las lesiones se puede atribuir a la utilización de G-CSF como profilaxis secundaria de neutropenia, y hubo casos de estimulación de la replicación de SKHV en pacientes durante la movilización de células madres previa al trasplante hematológico.

La supervivencia de los pacientes afectados por esta forma agresiva supera escasamente los 2 años, si bien no se cuenta con series grandes que analicen la supervivencia basada en la evolución a la quimioterapia en pacientes con SK. La producción de estasis venosa es una complicación frecuente como también el linfedema en las extremidades inferiores involucradas, el cual en este caso, apareció en forma gradual.

 Información adicional  
www.siicsalud.com/dato/resiic.php/93549

## 11 - Comparación de la Eficacia del Docetaxel Solo y con Gemcitabina en el Cáncer Pulmonar Avanzado

Pandey K

**Lancet Oncology** 8(10):872-872, Oct 2007

Un trabajo recientemente publicado sugiere que el tratamiento combinado con docetaxel y gemcitabina (DG) es más eficaz que el docetaxel (D) como terapia de primera línea en pacientes con cáncer pulmonar avanzado de células no pequeñas (CPACNP).

Aunque los esquemas que incluyen derivados del platino representan el tratamiento estándar en los enfermos con CPACNP que no recibieron quimioterapia previa, los esquemas sin platino podrían ser una alternativa útil. En este estudio en fase III, los expertos de la Universidad de Heraklion comparan la eficacia del D como único agente y de DG. La investigación abarcó 322 enfermos de 18 años o más con CPACNP estadio IIIB o IV; los pacientes se clasificaron según la edad, el estado funcional y el estadio de la enfermedad. Fueron asignados al azar a D o a DG, en 6 ciclos por vía intravenosa, separados por intervalos de 3 semanas hasta que aparecieron indicios de progresión de la enfermedad o de toxicidad grave. La población para el análisis final estuvo integrada por 312 pacientes.

En el momento del análisis preliminar, realizado en septiembre de 2004, 64.3% (n: 101) y 68.4% (n: 106) de los enfermos asignados a DG y D, respectivamente, habían fallecido. La supervivencia global (mediana) fue de 9.4 meses en el grupo DG y de 8.3 meses en el grupo D ( $p = 0.037$ ). El tiempo promedio hasta la progresión fue de 3.5 meses en el grupo asignado a DG y de 2.3 meses en los pacientes tratados con D ( $p = 0.054$ ). La respuesta al tratamiento fue significativamente mayor en los enfermos que recibieron terapia combinada que en los tratados sólo con D (26.8% y 11.6%;  $p < 0.001$ ). La toxicidad fue similar en los dos grupos, incluso con respecto a la neutropenia.

El estudio se interrumpió en forma prematura después que el análisis preliminar demostró la superioridad terapéutica del esquema que incluye DG, en coincidencia con los resultados de otros trabajos en pacientes con CPACNP. Sin embargo, señala Jacek Jassem de la *Medical University of Gdansk*, Polonia, la diferencia de 1 mes en la mediana de la supervivencia no es convincente y un valor de  $p$  de 0.037 casi no justifica la interrupción prematura del estudio. Se requiere más investigación para establecer resultados definitivos.

 Información adicional  
www.siicsalud.com/dato/resiic.php/93555

## 12 - Recomendaciones para Futuros Estudios sobre Trastornos Cognitivos Posquimioterapia

Schagen S, Vardy J

**Lancet Oncology** 8(10):852-853, Oct 2007

Desde hace más de una década, diversos estudios han demostrado la asociación entre la administración de antineoplásicos y la presentación de ciertas alteraciones cognitivas en los enfermos con cáncer. Existe interés general y médico creciente por tales cambios, que han sido englobados bajo la denominación de «quimocerebro». Sin embargo, este concepto es impreciso y persisten los interrogantes acerca de la fisiopatología y las manifestaciones del cuadro, aún no definido como una entidad clínica individual.

Por una parte, es frecuente que los pacientes con cáncer refieran dificultades en su desempeño cognitivo, no detectadas al realizar las pruebas neuropsicológicas; la ansiedad, la depresión y la fatiga podrían relacionarse con tales manifestaciones. Además, se han notificado trastornos en las funciones superiores en sujetos que aún no han recibido quimioterapia y en otros que han sido tratados con hormonoterapia.

Por otra parte, se ha observado deterioro cognitivo en subpoblaciones de enfermos, luego de recibir ciertos regímenes de quimioterapia, y los estudios por imágenes funcionales han sugerido la presencia de modificaciones en la actividad cerebral posteriores al tratamiento, aun cuando el desempeño mental es normal. Hasta la fecha, no se ha descrito un patrón constante de cambios cognitivos en los casos sintomáticos.

Se han sugerido diversos mecanismos como responsables de la disfunción cerebral: el efecto neurotóxico directo de los agentes citotóxicos, la lesión oxidativa, la alteración de la respuesta inmunitaria, la microembolia cerebral y la influencia de factores genéticos. Se requieren más investigaciones para determinar el papel de cada mecanismo en la aparición de síntomas posteriores a la administración de ciertos fármacos, o la existencia de una vía final común de deterioro, asociada con la enfermedad y su tratamiento.

Si bien se carece de pruebas basadas en evidencia científica, es posible ofrecer a los pacientes algunas intervenciones terapéuticas, como la terapia cognitivo-conductual o ciertos medicamentos.

Las deficiencias en la adquisición de conocimientos sobre el tema se relacionan con la relativamente reciente atención que ha recibido el problema y con la complejidad de su manifestación, que afecta sólo a un subgrupo de enfermos. También existe la posibilidad de confusión en la interpretación de los hallazgos de algunos trabajos, debido a los efectos psicosociales y físicos del diagnóstico de cáncer y de su tratamiento. Entre las dificultades metodológicas de los estudios publicados se destacan la escasez de investigaciones prospectivas, en las cuales se evalúen las funciones cognitivas antes de la quimioterapia, la importante variación en los instrumentos usados para valorar el desempeño mental de los participantes, la diversidad de criterios empleados para definir el deterioro cognitivo, la ausencia de un grupo de control y la selección de medidas estadísticas inadecuadas.

En consecuencia, resulta primordial estandarizar la metodología de los estudios futuros sobre quimocerebro. Con este fin, se ha constituido un grupo de trabajo (*International Cognition and Cancer Task Force*), integrado por científicos de todo el mundo interesados en el tema, que ha realizado ciertas recomendaciones para mejorar la calidad de los ensayos clínicos. Las sugerencias de este grupo son: 1) definir las áreas cognitivas por examinar, 2) utilizar un conjunto estandarizado de pruebas neuropsicológicas, validadas y que cuenten con adecuada confiabilidad y reproducibilidad, 3) establecer criterios de consenso acerca de la definición de deterioro cognitivo, 4) la repetición de las evaluaciones en los trabajos de tipo prospectivo, 5) la comparación de los pacientes con un grupo de control apropiado, y 6) el informe acorde con determinadas medidas estadísticas, que permita la combinación de los hallazgos de los

diferentes estudios en metanálisis. La aplicación de estas recomendaciones, junto con la utilización de los conocimientos acerca de los cambios cognitivos manifestados por pacientes con otras afecciones clínicas generales, puede proporcionar un enfoque más óptimo para investigar los cambios en las funciones superiores en las personas con cáncer. Es importante también que se diseñen estudios de mayor tamaño, multicéntricos, que permitan determinar la incidencia, la gravedad, la causa y la trascendencia de las disfunciones cognitivas relacionadas con el tratamiento en esa población.

Finalmente, debería desalentarse el empleo del término quimiocerebro, ya que el cáncer mismo y los efectos de su tratamiento pueden ser parcialmente responsables de los síntomas.

 **Información adicional**  
www.siicsalud.com/dato/resiic.php/93560

## 14 - Criterios de Valoración Sustitutos para la Supervivencia Global en Cáncer Colorrectal

Tang P, Bentzen S, Chen E, Siu L

**Journal of Clinical Oncology** 25(29):4562-4568, Oct 2007

La supervivencia global (SG) constituye el criterio de valoración más utilizado en ensayos de fase III y para regular la aprobación de una nueva droga para el tratamiento del cáncer.

La SG requiere un seguimiento prolongado; en los estudios realizados entre 2004 y 2006 sobre quimioterapia de primera línea para el cáncer colorrectal metastásico (CCRM) la mediana osciló entre 20.4 y 43.9 meses. El costo de un estudio de fase III patrocinado por la industria supera los 10 millones de dólares y el realizado con fondos públicos, el millón. Un sustituto válido de la SG, a más corto plazo, podría reducir los costos en el desarrollo de una droga y permitir completar más rápidamente los estudios controlados aleatorizados.

Los criterios alternativos potenciales para la SG pueden incluir la supervivencia libre de progresión (SLP), el tiempo hasta la progresión (TP) y la tasa de respuesta (TR) al tratamiento. Esta última es una buena medida de la eficacia del tratamiento y se asocia frecuentemente con mejoría subjetiva de los síntomas. Otros criterios de valoración, como la toxicidad y la calidad de vida, son clínicamente importantes pero no se relacionan directamente con la supervivencia.

El objetivo de los investigadores fue realizar un análisis basado en la literatura para determinar si hay correlación entre la SLP, TP o TR y la SG, y si las mejorías conseguidas en la SLP, TP o TR con la terapia de primera línea se asocian con mejoría de la SG en el CCRM.

Se identificaron en Medline, Embase y el *Cochrane Central Register of Controlled Trials* los estudios controlados aleatorizados que hubieran evaluado la quimioterapia de primera línea en el CCRM publicados entre 1990 y 2005. Fueron incluidos los ensayos con una muestra por cada grupo de al menos 100 pacientes que informaran datos sobre SG, TR, TP o SLP. La rama de quimioterapia estándar se determinó por consenso y las demás fueron consideradas experimentales.

Las diferencias en la SG y los criterios sustitutos se calcularon para cada estudio como la estimación en el grupo experimental menos la correspondiente al grupo estándar.

El coeficiente de correlación no paramétrico de Spearman (rs) se utilizó como una medida de correlación entre la diferencia en cada criterio sustituto y la diferencia en la SG.

Se identificaron un total de 45 estudios, de los cuales se excluyeron 6. Los 39 restantes constituyeron un total de 87 grupos de tratamiento y 18 668 pacientes. El tiempo mediano de seguimiento osciló entre 12 y 57.6 meses. Todos los estudios que informaron una diferencia significativa en la SG también lo hicieron en el TP o la SLP.

Todos los grupos de tratamiento informaron la TR, 55 la SLP y 32 el TP. Se observó una fuerte relación entre la SLP y SG, que no estuvo influida por el régimen quimioterápico y que fue significativamente mayor que para TP y SG ( $p = 0.001$ ).

Hubo una estrecha relación entre las diferencias en la SLP y la SG. Los valores de rs fueron 0.74 entre SLP y SG, 0.52 entre TP y SG y 0.39 entre TR y SG. Al comparar estos coeficientes, el rs para SLP versus SG no fue significativamente diferente del de TP versus SG ( $p = 0.28$ ). El factor de conversión, estimado por el análisis de regresión lineal, de las mejorías en la SLP para las mejorías en la SG fue de 1.02.

Se informó para 15 estudios un total de 18 pares de *hazard ratios* (HR) para la SLP y SG entre los grupos de tratamiento y se observó una significativa relación entre las reducciones del riesgo para la SLP y la SG en el análisis de regresión lineal ( $p = 6 \times 10^{-5}$ ). Un 10% de reducción del riesgo producido por una nueva terapéutica en la SLP significaría una reducción del 5.4% en el riesgo en SG.

Se analizó el tiempo que puede ganarse usando como criterio de valoración primario la SLP en comparación con la SG. Se observó una ganancia de 4 a 5 meses para una SG mediana de 9 meses y de alrededor de 1 año para una SG mediana de 1.5 años.

Los análisis demostraron que las mejorías en la SLP, el TP y la TR se asociaron significativamente con las mejorías en la SG. Una fuerte correlación se observó además entre las diferencias en la SLP y la SG. La definición de SLP incluyó la muerte como un resultado de cualquier causa, además de la progresión de la enfermedad, lo que marca una superioridad de la SLP como un criterio de valoración sustituto para la SG, en comparación con el TP o la TR.


En este análisis se observó que el porcentaje de reducción del riesgo para la SG se asoció significativamente con el porcentaje calculado para la SLP, lo que sugiere que el efecto del tratamiento esta última predice su efecto sobre la SG.

Además, el tiempo ganado con el empleo de la SLP puede resultar en un mayor poder estadístico al analizar mayores eventos en ese período.

El análisis de los estudios basados en la literatura comprendió estudios controlados aleatorizados sobre quimioterapia de primera línea para el CCRM y trabajos recientes que evaluaron la combinación de regímenes que contienen irinotecán, oxaliplatino o bevacizumab. Una limitación es que no se basó en datos individuales de pacientes.

Los autores observaron una significativa asociación entre las mejorías en la SLP y las mejorías en la SG. El uso de la SLP es apropiado como criterio de valoración sustituto de la SG en estudios controlados aleatorizados sobre quimioterapia de primera línea para pacientes con CCRM.

 **Información adicional**  
www.siicsalud.com/dato/resiic.php/93563

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