

## 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.

### 10 - La Irradiación Pelviana no Afecta la Progresión de la Enfermedad en el Carcinoma de Próstata sin Metástasis

Pommier P, Chabaud S, Carrie C y colaboradores

Journal of Clinical Oncology 25(34):5366-5373, Dic 2007

En pacientes con carcinoma de próstata sin metástasis, la irradiación de los ganglios linfáticos pelvianos es bien tolerada, aunque no mejora la supervivencia sin progresión de la enfermedad. Durante los últimos años, se publicaron los resultados de un estudio en el cual se demostró el papel de la radioterapia pelviana en la supervivencia sin progresión de la enfermedad en pacientes con carcinoma de próstata de riesgo intermedio. Sin embargo, la falta de indicios referidos al efecto de esta intervención sobre la supervivencia general y la metástasis distal, además del leve incremento observado en la toxicidad tardía de grado 2 y 3, han originado un debate.

En el presente trabajo, los autores evaluaron el beneficio, la toxicidad y los efectos sobre la calidad de vida de la irradiación de los ganglios pelvianos en pacientes con carcinoma de próstata sin metástasis. El análisis incluyó a 444 pacientes con cáncer de próstata T1b-T3, NO pNx, M0, los cuales fueron asignados aleatoriamente a recibir radioterapia en pelvis y próstata (grupo 1) o sólo en próstata (grupo 2). El riesgo de compromiso ganglionar bajo se consideró por el estadio T1-2, el puntaje de Gleason  $\leq 6$  y los niveles bajos del antígeno específico de la próstata (PSA); el riesgo elevado se definió por el estadio T3, puntaje de Gleason  $\geq 7$  y niveles altos de PSA. Sólo se autorizó el tratamiento hormonal en los pacientes con alto riesgo de compromiso ganglionar; esta terapia consistió en la administración de hormona liberadora de hormona luteinizante durante 4 a 8 meses. La dosis de radiación pelviana fue de 46 Gy, mientras que la dosis total administrada en la próstata varió de 66 a 70 Gy. El seguimiento incluyó la medición de los niveles de PSA, la evaluación rectal digital y el análisis de toxicidad, 2 y 6 meses después del tratamiento y luego cada 6 meses. La calidad de vida se evaluó por un cuestionario anual. El seguimiento promedio fue de 42.1 meses.

La proporción de pacientes con alto riesgo de compromiso ganglionar en el grupo 1 fue del 78.7% y en el 2, del 80.1%. La supervivencia sin progresión de enfermedad a 5 años fue del 66.0% en el grupo 1 y del 65.3% en el 2. En el grupo 1, la tasa de supervivencia sin progresión de la enfermedad entre los pacientes con riesgo bajo fue del 83.9% y entre aquellos con riesgo elevado, del 75.1%; en el grupo 2, estas cifras fueron respectivamente del 59.8% y 63.4%. Los resultados del análisis multivariado demostraron que el bajo riesgo de compromiso linfático y el tratamiento hormonal se asociaron significativamente con el incremento de la supervivencia sin progresión de la enfermedad. La supervivencia general a los 5 años fue del 86.5% en el grupo 1 y del 88.3% en el 2.

La irradiación pelviana se asoció con mayor frecuencia de toxicidad aguda del tracto digestivo, aunque la diferencia no fue significativa. La incidencia de toxicidad urinaria aguda de grado  $\leq 2$  fue similar en ambos grupos, mientras que la toxicidad de grado 3 o 4 fue significativamente superior en el grupo 2. Al respecto, se observó toxicidad urinaria aguda de grado 3 en el 10.8% de los pacientes del grupo 1 y en el 12.6% de los pertenecientes al grupo 2; el 4.5% de los pacientes del primer grupo y el 3.7% del segundo presentaron toxicidad de grado 4. En lo que se refiere a los efectos tardíos, se constató una toxicidad del tracto digestivo levemente superior en el grupo 1. Los resultados del cuestionario sobre calidad de vida no

mostraron diferencias estadísticamente significativas entre los grupos en estudio.

En conclusión, si bien la irradiación pelviana en pacientes con carcinoma de próstata sin metástasis no afecta la calidad de vida de éstos, la intervención tampoco parece influir en la supervivencia sin progresión de la enfermedad.

 Información adicional en [www.siicsalud.com/des/insiiccompleto.php/94658](http://www.siicsalud.com/des/insiiccompleto.php/94658)

### 11 - Efectos de la Quimioterapia sobre la Expresión de la Enzima Oxido Nítrico Sintetasa en el Cáncer de Mama

Öktem G, Bilir A, Omay S y colaboradores

Oncology Research 16(4):195-203, 2006

La doxorubicina parece ser un agente oncológico más eficaz que el docetaxel a partir de sus efectos sobre la enzima óxido nítrico sintetasa (NOS) inducible, aunque la combinación de ambos fármacos podría ser útil en la supresión de la tumorigenicidad y la metástasis del cáncer.

Los esféroides son sistemas de cultivos celulares de tres capas que permiten una aproximación más precisa al crecimiento de los tumores avasculares *in vivo* respecto de los cultivos con una sola capa de células. A su vez, se ha observado que los esféroides presentan mayor resistencia al tratamiento con drogas oncológicas. Durante la última década, se ha investigado el efecto de varias moléculas en la biología de los tumores. Al respecto, el óxido nítrico (NO) parece tener un papel significativo en el crecimiento tumoral. Este radical libre inorgánico deriva de la NOS, la cual presenta las isoformas inducible, endotelial y neuronal. En el presente trabajo, los autores evaluaron la producción de NOS inducible y endotelial ante docetaxel y doxorubicina, que son los agentes indicados con mayor frecuencia en el tratamiento del cáncer de mama.

El análisis se efectuó sobre la línea celular de cáncer de mama MCF-7, la cual fue cultivada a 37 °C en una atmósfera humidificada y en un medio RPMI-1640 suplementado con 10% de suero fetal bovino (SFB) y antibióticos. Se obtuvieron esféroides a partir de la inoculación de  $10^6$  células en 10 ml del medio RPMI-SFB 10% sobre una fina capa de agar. La distribución de las enzimas NOS inducible y endotelial fue evaluada por inmunohistoquímica indirecta, y su expresión se analizó por el método Western blot. Luego del tratamiento durante 72 horas con docetaxel, doxorubicina o ambas, se procedió al análisis de la fase S por el empleo de 5-bromo-2'-deoxiuridina. La producción celular de ON se midió por el método de Griess.

Los grupos celulares tratados con doxorubicina mostraron una inmunorreactividad frente a NOS inducible significativamente superior a la observada en los otros grupos, mientras que la inmunorreactividad frente a NOS endotelial fue menor. Los resultados del estudio por Western blot demostraron un aumento de NOS inducible y reducción de NOS endotelial en las células tratadas con doxorubicina. Los grupos restantes mostraron una expresión mínima de NOS inducible, particularmente el grupo tratado con doxorubicina y docetaxel y el que no recibió agentes. La producción de NO fue mayor después del tratamiento con docetaxel, mientras que la

proliferación celular se redujo luego de la terapia con doxorubicina o con la combinación de ambos agentes.

Si bien aún no se conoce con claridad el papel del NO en la biología tumoral, se cree que la cantidad de NO presente en el ambiente celular afecta varias características de la célula. En la progresión del cáncer, se ha sostenido que las bajas concentraciones de NO podrían promover el crecimiento tumoral, mientras que las concentraciones elevadas parecen presentar actividad antitumoral a través de la citostasis y la citotoxicidad. El NO derivado de la enzima NOS inducible parece presentar un efecto inhibitorio sobre la capacidad de metástasis de ciertas células del cáncer de mama, aunque según algunos investigadores la expresión de NOS parece correlacionarse positivamente con la propagación tumoral. Por otra parte, la NOS endotelial expresada en las células del cáncer de mama se correlaciona negativamente con el grado histológico y el compromiso de los ganglios linfáticos y positivamente con la expresión de receptores de estrógeno.

 Información adicional en  
[www.siicsalud.com/des/insiiccompleto.php/94665](http://www.siicsalud.com/des/insiiccompleto.php/94665)

## 12 - Estudian la Eficacia y Toxicidad de la Interleuquina 2 en el Tratamiento del Melanoma Metastásico

*Petrella T, Quirt I, Verma S, Bak K y colaboradores*

**Cancer Treatment Reviews** 33(5):484-496, Ago 2007

Entre los pacientes con melanoma metastásico, aquellos casos con buen estado general, niveles normales de lactato deshidrogenasa, con menos de 3 órganos comprometidos o metástasis cutánea o subcutánea presentan mayor probabilidad de respuesta al tratamiento con interleuquina 2 (IL-2). En general, la mediana de supervivencia en los casos de melanoma metastásico es de 6 a 8 meses; menos del 5% de los pacientes sobreviven por más de 5 años. Los tratamientos para la enfermedad metastásica evaluados hasta el momento incluyen quimioterapia citotóxica, vacunas, bioquimioterapia y citoquinas. Estas últimas comprenden el interferón y la IL-2, la cual ha sido objeto de gran interés en el campo de la investigación durante los últimos años.

En el presente trabajo, se efectuó una revisión bibliográfica sobre el efecto de la administración IL-2 sola en el tratamiento del melanoma metastásico. La búsqueda se efectuó en diferentes bases informáticas de trabajos científicos, con inclusión de los estudios realizados entre los años 1985 y 2006.

Se registraron los siguientes trabajos: 1 revisión sistemática, 5 ensayos clínicos aleatorizados, 12 ensayos de fase II con un solo grupo en estudio y 1 informe de calidad de vida. La revisión sistemática incluyó a 3 285 pacientes tratados con IL-2 sola o en combinación con quimioterapia, interferón o bioquimioterapia.

Los resultados mostraron que la frecuencia de respuesta objetiva (RO) era significativamente superior en los pacientes tratados con IL-2 y quimioterapia o bioquimioterapia. El análisis de los resultados de los ensayos clínicos refirió que la tasa de RO entre los pacientes que sólo recibieron IL-2 varió entre el 5% y 27% con la utilización de dosis altas; la indicación de dosis bajas se asoció con una RO del 2%. La tasa de respuesta completa (RC) con la administración aislada o combinada de IL-2 fue del 0% al 11%. En ningún caso se observaron diferencias significativas entre los grupos en estudio en términos de RO. Tampoco hubo diferencias significativas en la supervivencia general entre los grupos. En una investigación se observó mayor supervivencia a 2 años entre los pacientes tratados con IL-2 y células LAK respecto de aquellos que sólo recibieron el primer agente (32% y 15%, respectivamente); sin embargo, estos resultados deberían ser validados en poblaciones de mayor tamaño. La administración de dosis altas de IL-2 se asoció con tasas elevadas de efectos

adversos de grado 3 o 4 de tipo gastrointestinal, cardiovascular, renal, neurológico y hematológico, además de neutropenia febril y sepsis; la mayoría de estos efectos tóxicos desaparecieron poco después de la interrupción de la administración de IL-2. Los resultados del estudio de calidad de vida no mostraron diferencias significativas en esta variable entre los pacientes tratados con bajas dosis de IL-2 sola o en combinación con dihidrocloruro de histamina.

En los estudios de fase II, la RO entre los pacientes tratados sólo con IL-2 en dosis elevadas varió entre el 10% y 33%, con RC entre el 0% y 15%. La duración de la RC varió entre 1.5 y 148 meses, con una mediana de 70 meses. La administración de IL-2 en infusión continua se asoció con una RO del 0% al 58% y RC del 0% al 17%. La supervivencia general de los pacientes tratados con dosis elevadas de IL-2 fue de 9.8 a 12 meses; en los casos que recibieron infusión continua de IL-2, esta variable fue de 9.7 meses. La frecuencia de toxicidad de grado 3 o 4 fue similar a la constatada en los ensayos clínicos.

La toxicidad y la tasa de RC asociadas con el tratamiento con IL-2 sola determinan que la aplicación de este régimen no es apropiada para todos los pacientes, aunque pueden seleccionarse casos en los cuales la administración de dosis elevadas podría generar respuesta. Al respecto, se ha observado que el uso de IL-2 como tratamiento de primera línea parece ser óptimo en los casos con baja carga de la enfermedad.

 Información adicional en  
[www.siicsalud.com/des/insiiccompleto.php/94670](http://www.siicsalud.com/des/insiiccompleto.php/94670)

## 13 - Los Agentes Antiinflamatorios no Esteroides Podrían Prevenir la Aparición de Cáncer

*Guadagni F, Ferroni P, Roselli M*

**Anticancer Research** 27(5A):3147-3162, Sep 2007

Si bien el papel de los agentes antiinflamatorios no esteroides (AINE) en la prevención del cáncer es conocido, la aplicación clínica de estos fármacos como quimioterapia preventiva aún es limitada, dado que no se sabe cuáles son los agentes más adecuados, las dosis a emplear, los mecanismos de acción y la duración del tratamiento. Los primeros indicios epidemiológicos acerca de la prevención del cáncer con los AINE se observaron en el año 1988 con relación al cáncer de colon. Sin embargo, la implementación de la quimioterapia preventiva se encuentra limitada por varios factores; entre ellos, la relación entre el riesgo de presentar la enfermedad y la toxicidad asociada con la administración de agentes preventivos durante períodos prolongados en individuos sanos. Asimismo, debido a la incidencia relativamente baja de cáncer en la población general, la fase III de los estudios de quimioprevención debería incluir un número demasiado elevado de participantes.

Los AINE suprimen la inflamación a partir de la inhibición de la enzima ciclooxigenasa (COX), también denominada prostaglandina H, de la cual existen dos isoformas principales: COX-1 y COX-2. Los datos epidemiológicos demuestran la existencia de una asociación clara entre los trastornos inflamatorios crónicos y la transformación maligna posterior en los tejidos inflamados. Las isoformas de COX, en particular COX-2, parecen cumplir un papel fundamental al inhibir la apoptosis, modular la adhesión y motilidad celular y promover la angiogénesis y la inmunosupresión. La bibliografía médica sugiere que las prostaglandinas (PG) tienen un papel esencial en la aparición de cáncer. Así, la PGE<sub>2</sub>, derivada de la COX-2, es la principal PG producida en varios tumores sólidos, como el cáncer de colon, estómago y mama, mientras que el tromboxano A<sub>2</sub>, también sintetizado a partir de la misma enzima, produce angiogénesis.

Los AINE también parecen ejercer efectos antineoplásicos independientemente de la expresión de COX y la biosíntesis de

PG. Al respecto, el celecoxib produce la interrupción de la fase G1, con reducción de las ciclinas A, B y D. El mecanismo molecular involucrado podría corresponder a la inhibición de la proteinquinasa B o de la quinasa dependiente de fosfoinositida 1. Además, los AINE pueden inducir la apoptosis de células tumorales; el celecoxib parece activar la vía intrínseca a través de la liberación de citocromo C de la mitocondria. Otros mecanismos de inducción de apoptosis correspondientes a los AINE incluyen el aumento de la ceramida y liberación de proteínas proapoptóticas de la mitocondria a partir de la formación de canales de ceramida, la inhibición de la actividad de las canales de  $Ca^{2+}$  ATPasa con incremento de la concentración intracelular de  $Ca^{2+}$ , la inducción de la 15-lipooxigenasa 1 con producción de moléculas proapoptóticas y modificaciones en la expresión genética. A su vez, la inhibición de la enzima COX-2 reduce los efectos derivados de los eicosanoides, que estimulan la angiogénesis.

Hasta el momento, el tipo de cáncer más estudiado en relación con el efecto protector de los AINE ha sido el cáncer de colon. La asociación entre AINE y cáncer de mama aún no está clara; no obstante, se han obtenido resultados promisorios a partir del empleo de inhibidores de COX-2 y hormonas. También se han observado resultados favorables con el empleo de AINE en la prevención del cáncer de pulmón y próstata.

Los AINE no selectivos pueden producir efectos adversos relacionados con la irritación de la mucosa gástrica, la inhibición de la función plaquetaria y el compromiso de la función hepática y renal. La inhibición selectiva de la COX-1 afecta los órganos involucrados en la homeostasis y la concentración de tromboxano  $A_2$  en las plaquetas, mientras que la inhibición de COX-2 no produce efectos en estas últimas.

En todas las intervenciones terapéuticas deben considerarse los riesgos y beneficios. La indicación de quimioterapia preventiva podría justificarse en individuos con riesgo elevado de cáncer (por ejemplo, en los casos de poliposis adenomatosa familiar), en quienes los beneficios potenciales podrían ser superiores a los efectos adversos. Por último, el riesgo de toxicidad gastrointestinal y cardiovascular asociado con los AINE resulta demasiado elevado para recomendar su uso en la población con bajo riesgo.

 Información adicional en [www.siicsalud.com/des/insiiccompleto.php/94672](http://www.siicsalud.com/des/insiiccompleto.php/94672)

## 14 - La Radioterapia Adyuvante y Neoadyuvante es Eficaz en Pacientes con Cáncer Rectal en Estadios II y III

Willett C, Czito B, Bendell J

**Clinical Cancer Research** 13(22):6903-6908, Nov 2007

En los pacientes con cáncer rectal en estadios II y III, la combinación de quimioterapia y radioterapia posterior a la cirugía mejora el control local y la supervivencia, mientras que la quimiorradiación previa a la intervención quirúrgica también parece ser eficaz.

La observación frecuente de recurrencias después de cirugías «curativas» determinó la investigación del potencial beneficio de la terapia adyuvante posquirúrgica. Según los resultados de estudios anteriores, en pacientes con cáncer en estadio T3 o T4 y positividad ganglionar, la intervención quirúrgica sola se asocia con una frecuencia de fracaso local del 25% y supervivencia a largo plazo del 40% al 50%, mientras que la adición de radioterapia reduce la tasa de fracaso local entre un 10% y 15% y aumenta la supervivencia hasta el 60%. En una investigación

en la cual se compararon los resultados de la quimioterapia sola, que incluyó la administración de 5-fluorouracilo y leucovorina, o en combinación con terapia radiante, con dosis de 50.4 Gy, en una población de pacientes con cáncer de estadio B o C según la clasificación de Duke, los resultados a 5 años mostraron que la frecuencia de fracaso local fue del 13% entre los pacientes que sólo recibieron quimioterapia y del 8% entre aquellos tratados con la combinación. En otro estudio, que contó con un seguimiento de 9 años, la combinación de quimioterapia y radioterapia se asoció con una frecuencia de fracaso local del 10% y supervivencia del 54%, en tanto que la cirugía sola se asoció con porcentajes del 25% y 27%, respectivamente. A su vez, los resultados de otra investigación mostraron mayor control local y supervivencia entre los pacientes tratados con la terapia combinada respecto de aquellos que sólo recibieron tratamiento radiante después de la cirugía.

Los resultados de investigaciones recientes parecen indicar que la terapia radiante prequirúrgica tiene un efecto significativo en el manejo de la enfermedad. En un trabajo que incluyó a más de 1 000 pacientes con cáncer en estadios A a C, se observó que en aquellos que recibieron 25 Gy de radiación 1 semana antes de la cirugía la frecuencia de recurrencia local a los 5 años fue del 11%, en tanto que en los pacientes que sólo fueron tratados con cirugía esta tasa fue del 27%; la supervivencia general a los 5 años fue del 58% en el primer grupo y del 48% en el segundo. Los resultados de un metaanálisis que incluyó 14 ensayos clínicos aleatorizados mostraron que la radioterapia neoadyuvante redujo significativamente la recurrencia local y mejoró la supervivencia. En una investigación en la que se comparó el efecto de la radiación neoadyuvante sola con 45 Gy y el de la combinación de ésta y quimioterapia con 5 FU y leucovorina, las tasas de respuesta patológica completa y de fracaso local a los 5 años fueron del 11.4% y 8.1%, respectivamente, entre los pacientes que recibieron tratamiento combinado, y del 3.6% y 16.5% entre aquellos que sólo recibieron radiación. En otra investigación, el agregado de quimioterapia a la radiación neoadyuvante mejoró la preservación del esfínter y el control local de la enfermedad.

El tratamiento combinado de quimioterapia y radioterapia se recomienda en pacientes con cáncer de recto en estadios II y III. En los EE.UU., se emplean técnicas tridimensionales en radioterapia para la administración de 45 Gy sobre el tumor y los ganglios linfáticos pelvianos, seguida de irradiación del tumor con 50.4 a 54 Gy durante 5.5 o 6 semanas. La quimioterapia se basa en 5-FU, que generalmente se administra como infusión venosa continua durante el curso de la terapia radiante. Después del tratamiento neoadyuvante y la resección quirúrgica, los pacientes que al inicio presentaban tumores en estadio T3 o positividad ganglionar usualmente reciben quimioterapia adyuvante.

 Información adicional en [www.siicsalud.com/des/insiiccompleto.php/94685](http://www.siicsalud.com/des/insiiccompleto.php/94685)


## 15 - Consideraciones Relacionadas con la Determinación del Estadio II del Cáncer Colorrectal

Compton C

**Clinical Cancer Research** 13(22):6862-6870, Nov 2007

La estadificación tumoral constituye el principal factor en la determinación del pronóstico de cáncer colorrectal (CCR). La uniformidad del criterio de estadificación y de su aplicación es esencial tanto para la validez de las investigaciones clínicas como para la evaluación precisa de los resultados terapéuticos. El sistema estándar en todo el mundo para la estadificación del CCR es el TNM (tumor-ganglios [nódulos]-metástasis).

El CCR de estadio II se define por la ausencia de metástasis distal (M0), la penetración del tumor primario a través de

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

*muscularis propria* (T3 o T4) y la ausencia de compromiso metastásico en los ganglios mesentéricos localizados en el área de drenaje del tumor (N0). En este estadio de la enfermedad, algunos pacientes pueden curarse a partir de la resección quirúrgica del tumor; en otros casos, esta intervención puede no ser suficiente.

La categoría T3 comprende la presencia de tumores con invasión transmural y confinados al tejido blando perimuscular, sin invasión de la superficie serosa ni infiltración en las estructuras adyacentes. Los tumores de categoría T4 presentan extensión hacia los órganos o estructuras adyacentes, con penetración del peritoneo parietal. No obstante la importancia biológica del compromiso de la serosa, éste muchas veces no es diagnosticado; la identificación, que consiste en el análisis meticoloso de la muestra, puede requerir la obtención de varias piezas. Al respecto, se ha observado que hasta el 26% de los especímenes tumorales categorizados como T3 presentan células malignas en el estudio citológico. Las diferentes variantes de compromiso de la serosa se asocian con reducción de la supervivencia.

En la estadificación N del CCR, es necesario el análisis de un mínimo de 12 ganglios linfáticos regionales para la determinación precisa de la negatividad de éstos. Sin embargo, nuevos indicios científicos indican que la probabilidad de hallar metástasis se asocia positivamente con el número de ganglios estudiados. Además, el incremento de la cantidad de ganglios linfáticos resecados parece mejorar la supervivencia de estos pacientes. El número de ganglios resecados varía considerablemente entre los centros médicos y por lo general es menor a la cantidad mínima recomendada. Asimismo, el papel de los patólogos es importante en la identificación y evaluación de los ganglios de las muestras. La presencia de metástasis en el ganglio regional se define por la observación de células tumorales, las que pueden formarse por vía linfática aferente o por invasión directa a través de la cápsula. La presencia de pequeñas cantidades de células tumorales detectadas por técnicas especiales o de medida  $\leq 0.2$  mm es clasificada como «células tumorales aisladas» y se la considera como N0 o M0. La observación de células metastásicas  $> 0.2$  mm y  $< 2.0$  mm es definida como «micrometástasis» y se la clasifica como N1 o M1.

La resección óptima del CCR comprende la remoción de todo el tejido tumoral detectable. Los márgenes pertinentes comprenden los transversales proximal y distal del pedículo mesentérico y el circunferencial o radial (CMR). En cuanto a los márgenes transversales, si la distancia entre éstos y el tumor es  $\geq 5$  cm, la recurrencia en el sitio de anastomosis es muy infrecuente. En la resección de tumores del recto anterior, se acepta un margen de 2 cm. El CRM tiene gran importancia en el pronóstico de recurrencia local, el cual es mayor cuando el tumor se encuentra a  $\leq 1$  mm de la superficie no serosa y es muy bajo cuando la distancia es  $> 2$  mm.

La presencia de células tumorales dentro de los vasos linfáticos o venosos del sitio primario no afecta la clasificación T; estos hallazgos son categorizados como L1 y V1, respectivamente. La invasión tumoral de los vasos linfáticos o venosos parece ser un factor de pronóstico adverso independiente del estadio de la enfermedad; no se observa un consenso en la bibliografía sobre este aspecto. El tipo histológico del tumor también constituye un factor de pronóstico; específicamente, los tumores de grado elevado se asocian con evolución adversa.

En el CCR, la estadificación comprende el factor de mayor importancia en el pronóstico de la evolución y la determinación del manejo de la enfermedad. La definición del estadio II requiere particular atención a varios aspectos patológicos macroscópicos y microscópicos; entre ellos, el estado de los ganglios linfáticos regionales, la extensión de la penetración tumoral y el margen circunferencial.

 Información adicional en [www.siicsalud.com/des/insiiccompleto.php/94682](http://www.siicsalud.com/des/insiiccompleto.php/94682)

## 16 - El Vandetanib Podría ser Util en el Tratamiento del Cáncer de Pulmón de Células no Pequeñas Resistente al Cisplatino

Pandey K

*Lancet Oncology* 8(11):967-967, Nov 2007

En los pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas (CPCNP) avanzado y con resistencia al tratamiento con cisplatino, la administración de vandetanib y docetaxel se asocia con mayor supervivencia sin progresión de la enfermedad en comparación con el tratamiento con docetaxel. Estos resultados corresponden a un estudio de fase II, en el que una población de 127 pacientes con CPCNP en estadio IIIb o IV con fracaso del tratamiento inicial con cisplatino fue asignada a recibir la combinación de docetaxel y placebo ( $n = 41$ ), docetaxel y 100 mg de vandetanib ( $n = 42$ ) o docetaxel y 300 mg de vandetanib ( $n = 44$ ).

El objetivo de los autores fue evaluar el efecto de la inhibición de la actividad quinasa del receptor 2 del factor de crecimiento endotelial vascular y del receptor del factor de crecimiento epidérmico en pacientes con CPCNP refractario en combinación con la quimioterapia estándar. El vandetanib ejerce ambas acciones inhibitorias.

La mediana de supervivencia sin progresión de la enfermedad fue de 12 semanas en el grupo tratado con docetaxel y placebo, de 18.7 semanas entre los pacientes que recibieron docetaxel y 100 mg de vandetanib y de 17 semanas entre aquellos que recibieron docetaxel y 300 mg de vandetanib. La supervivencia general resultó mayor en el primer grupo, aunque la diferencia con respecto a los restantes no fue estadísticamente significativa.

La adición de vandetanib al esquema terapéutico incrementa el riesgo de toxicidad en comparación con el tratamiento con docetaxel. Asimismo, los resultados constatados hasta el momento muestran la falta de beneficio sobre la supervivencia general con la combinación con vandetanib y la disminución de la supervivencia sin progresión de la enfermedad con mayores dosis del fármaco.

Está establecido el papel de la inhibición de la actividad quinasa del receptor del factor de crecimiento epidérmico en el cáncer de pulmón; mientras tanto, las experiencias relacionadas con la inhibición del receptor 2 del factor de crecimiento endotelial vascular han dado resultados promisorios. En la presente investigación, se observaron beneficios con la acción combinada de ambos efectos inhibitorios en la supervivencia libre de progresión de la enfermedad en pacientes con CPCNP, que deberá confirmarse en futuras investigaciones. Se realiza actualmente un estudio de fase III, en el cual se espera incluir a 1 400 pacientes.

 Información adicional en [www.siicsalud.com/des/insiiccompleto.php/94707](http://www.siicsalud.com/des/insiiccompleto.php/94707)

## 17 - La Terapia Biológica Podría ser Eficaz como Tratamiento Adyuvante en el Cáncer de Colon en Estadio Temprano

Grothey A

*Clinical Cancer Research* 13(22):6909-6912, Nov 2007

En la actualidad, se estudia el papel de nuevos agentes en el tratamiento adyuvante de pacientes con cáncer de colon de estadio temprano. Aún deben esperarse los resultados definitivos de las investigaciones para conocer la eficacia de estos agentes y su toxicidad a largo plazo. La quimioterapia adyuvante constituye la intervención estándar en pacientes con cáncer de colon en estadio II con riesgo elevado o en estadio III; el tratamiento basado en 5-fluorouracilo mejora la supervivencia sin enfermedad y la supervivencia general. En varios ensayos clínicos en curso, se analiza la actividad de nuevos agentes en el cáncer de colon de estadio temprano. Asimismo, los anticuerpos contra el factor de

crecimiento vascular endotelial (EGFR) y el receptor del factor de crecimiento epidérmico (VEGF) se emplean en el tratamiento del cáncer colorrectal avanzado.

El bevacizumab es un anticuerpo contra EGFR que parece tener un efecto indirecto sobre los tumores malignos. Su mecanismo de acción podría ser el incremento de la entrada de agentes citotóxicos dentro de los tumores a partir de la reducción de la presión intratumoral y la normalización de la disfunción vascular por un efecto directo sobre las células endoteliales. Las micrometástasis se caracterizan por la ausencia de vasos sanguíneos de soporte y de incremento de presión intratumoral, por lo que es posible que el tratamiento con bevacizumab y quimioterapia convencional no produzca la erradicación de las micrometástasis, aunque podría evitar la formación de macrometástasis. El efecto del bevacizumab se evalúa en tres ensayos clínicos de fase III.

Se han aprobado dos anticuerpos contra el VEGF, los agentes cetuximab y panitumumab. En ambos casos, la capacidad citotóxica se basa en su acción sobre antígenos en las células tumorales; de este modo, el tratamiento con estos agentes podría lograr la erradicación de micrometástasis. Los resultados de estudios recientes efectuados en pacientes con cáncer de colon metastásico mostraron que los anticuerpos contra el VEGF presentan actividad limitada. Las tasas de respuesta son aproximadamente del 10% con el empleo individual de los agentes y del 20% cuando se los administra en combinación con quimioterapia. Hasta el momento, no se han identificado factores que permitan pronosticar la eficacia del tratamiento con estos anticuerpos. Se encuentran en curso dos ensayos clínicos de fase III en los cuales se analiza el efecto del cetuximab en combinación con oxaliplatino, leucovorina y 5-fluorouracilo como terapia adyuvante en el cáncer de colon de estadio temprano.

En la quimioterapia convencional, la tasa de supervivencia sin enfermedad a 3 años constituye un marcador válido de la supervivencia general a los 5 años, aunque no se ha establecido si esta asociación también se corresponde con la terapia biológica adyuvante. Al respecto, si en el brazo experimental de un estudio en curso el tratamiento produce la erradicación de las micrometástasis, los beneficios observados a los 3 años serán de la misma magnitud a los 5 años. A su vez, si el efecto de los agentes comprende la demora de la aparición de macrometástasis en lugar de eliminar las células tumorales ocultas, la diferencia entre el grupo tratado y el de control será significativa a los 3 años, aunque desaparecerá hacia los 5 años. En otro escenario posible, los agentes pueden inhibir la manifestación de macrometástasis en un inicio y posteriormente mostrar efectos promotores del tumor; en este caso, los efectos del tratamiento serán nocivos en el largo plazo.

Los modelos preclínicos y las hipótesis formuladas con relación a los anticuerpos contra EGFR y VEGF sugieren que estos agentes podrían ser eficaces en el tratamiento adyuvante del cáncer de colon de estadio temprano. Sin embargo, antes de considerar su indicación, deben esperarse los resultados de los ensayos clínicos actualmente en curso.

 Información adicional en [www.siicsalud.com/des/insiiccompleto.php/94686](http://www.siicsalud.com/des/insiiccompleto.php/94686)

## 18 - Aspectos Asociados con el Asesoramiento Genético en el Cáncer de Colon Hereditario

Lynch P

*Clinical Cancer Research* 13(22):6857-6861, Nov 2007


En la actualidad, es posible identificar la disposición genética a poliposis adenomatosa familiar (PAF), cáncer colorrectal hereditario no poliposo (CCHNP), síndrome de Peutz-Jeghers y poliposis juvenil. Sin embargo, el análisis, que requiere la evaluación de múltiples genes, se asocia con una sensibilidad del 60% al 80%; esta variable está afectada por la potencial detección de determinadas secuencias genéticas que pueden constituir simples polimorfismos o variantes de significado incierto. A su vez, muchas compañías de seguro de salud no reembolsan el valor de estos estudios costosos, mientras que otras difieren en las condiciones para efectuar estos reembolsos. Estas limitaciones determinan la necesidad de que los médicos clínicos conozcan el manejo de estas enfermedades, los procesos de estudio genético y sus aplicaciones clínicas.

La decisión clínica comienza con la identificación de los pacientes afectados. Ciertos casos pueden asociarse con mayor dificultad; por ejemplo, el de aquellos pacientes con 10 a 20 adenomas constatados en la colonoscopia de pesquisa y sin antecedentes familiares. Esta presentación sugiere la presencia de poliposis asociada con *MYH*, por lo cual la evaluación de este gen resultará más útil en comparación con el estudio del gen *APC*. Por otra parte, la existencia de antecedentes familiares y escasa cantidad de pólipos aumenta la probabilidad de CCHNP y de mutaciones en los genes de reparación *MMR*. En todos los casos, para establecer la existencia de un patrón, además de un exhaustivo examen clínico, es necesario obtener una detallada historia familiar. El asesoramiento genético permite identificar a los familiares de pacientes afectados que se encuentran en riesgo de presentar la enfermedad. Para ello, los médicos clínicos deben derivar a los pacientes a especialistas en asesoramiento genético, y los pacientes deben comprender la importancia de esta evaluación. El especialista obtiene información adicional y recomienda efectuar o no efectuar el estudio genético.

El seguimiento endoscópico es apropiado en todos los síndromes asociados con cáncer colorrectal familiar; sin embargo, la indicación de cirugía preventiva difiere significativamente entre PAF, poliposis hamartomatosa y CCHNP. En la PAF, la colectomía profiláctica debe efectuarse aun frente a una mínima presencia de adenomas en el recto. En los casos de poliposis juvenil y de Peutz-Jeghers, la estrategia debe ser individual, dado que la carga de pólipos es variable y el riesgo de displasia y cáncer es considerablemente menor respecto de la PAF. Ante el diagnóstico de CCHNP, la opción quirúrgica puede comprender la resección del segmento o la colectomía subtotal. Sin embargo, la decisión de realizar cirugía preventiva es más complicada; al respecto, entre el 20% y 30% de los pacientes portadores de la mutación de CCHNP no presentarán la enfermedad. En todos los casos, la decisión debe considerar los riesgos y efectos adversos a largo plazo asociados con la colectomía.

Hasta el momento, los estudios efectuados acerca del manejo preventivo de la PAF han incluido la evaluación del efecto de diversos agentes nutricionales o farmacológicos en la carga de adenomas, el cual se mide a través de la regresión de los adenomas ya existentes. En este aspecto, se ha demostrado la eficacia de los agentes sulindac, celecoxib y rofecoxib. Sin embargo, los estudios destinados a analizar la verdadera prevención de la PAF deberían incluir niños y abarcar períodos de tiempo prolongados.

Se han creado varios algoritmos para el diagnóstico y manejo de la susceptibilidad hereditaria del cáncer. Aunque los estándares teóricos son elevados, éstos no parecen alcanzarse en la práctica. Por ello, el desafío actual consiste en la identificación de los elementos clave que no deben dejar de aplicarse en la práctica y en la creación de medidas que permitan el cumplimiento de estos estándares.

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

 Información adicional en [www.siicsalud.com/des/insiiccompleto.php/94681](http://www.siicsalud.com/des/insiiccompleto.php/94681)

## 19 - Métodos Óptimos para la Estadificación del Cáncer Rectal

Muthusamy V, Chang K

Clinical Cancer Research 13(22):6877-6884, Nov 2007

La estadificación precisa de las lesiones rectales es esencial para la planificación terapéutica. El método más óptimo consiste en la evaluación locorregional por ultrasonografía endorrectal (UER), con resonancia magnética (RM) o sin ésta, y la realización de tomografía computarizada (TC) y tomografía por emisión de positrones (PET) para el estudio de metástasis distales. La estadificación comprende información referida a la extensión tumoral en la pared rectal y estructuras adyacentes y la presencia o ausencia de linfadenopatías regionales y metástasis distales.

La TC, empleada rutinariamente en la estadificación del cáncer rectal, permite la visualización de la totalidad del abdomen y la pelvis. La precisión de la TC en la estadificación T es mayor en los tumores localmente avanzados; al respecto, la falta de resolución detallada podría explicar su menor precisión en las lesiones confinadas a la pared rectal. La estadificación ganglionar puede alcanzar una precisión del 70%.

La RM comenzó a emplearse en la década de 1980; inicialmente, no se disponían de dispositivos endorrectales, por lo que su precisión en la estadificación del cáncer era similar a la observada con la TC. Aunque la introducción de estos dispositivos aumentó la precisión en un 71% a 91%, se asocian con altos costos y disponibilidad limitada. Además, la colocación de los dispositivos es dificultosa en los pacientes con obstrucción. La creación de dispositivos externos produjo un incremento de la resolución espacial y del campo visual. Sin embargo, el método se asocia con gran variabilidad entre observadores.

La RM presenta dificultades en la diferenciación entre las lesiones T2 y T3 debido a la reacción desmoplásica producida en las adyacencias de los tumores. Con respecto a la estadificación ganglionar, las micrometástasis pueden tener lugar en ganglios linfáticos de tamaño normal, por lo que el criterio morfológico aislado puede no ser suficiente. Aún no hay indicios relacionados con el uso de agentes de contraste en la estadificación ganglionar de pacientes con cáncer rectal. La RM tiene una precisión del 88% en el pronóstico del logro de márgenes circunferenciales claros en la cirugía.

La precisión general de la UER en la estadificación del cáncer de recto es del 81.8%. Este método, como la RM, se asocia con la sobreestadificación de las lesiones T2; ante la visualización de una pared rectal externa irregular, esta técnica no permite diferenciar la presencia de inflamación peritumoral o de extensión transmural del tumor. La precisión en la estadificación ganglionar alcanza el 75%. Las características morfológicas que sugieren malignidad comprenden la apariencia hipoecoica, forma redonda, localización peritumoral y tamaño > 5 mm. La aspiración con aguja fina guiada por UER permite la confirmación patológica en los casos de sospecha. Por UER tridimensional, pueden visualizarse los campos transversal, coronal y sagital; este procedimiento se asocia con mayor precisión en la determinación de los márgenes tumorales respecto de la TC y la UER de dos dimensiones. Sin embargo, esta técnica se asocia con una frecuencia de errores del examinador del 65% en la interpretación de las imágenes.

En la PET se emplea el metabolismo de las células malignas para la diferenciación entre tejido tumoral y fibrosis benigna. Esta técnica se utiliza principalmente en el estudio de recurrencia de cáncer rectal, aunque es indicada cada vez con mayor frecuencia en combinación con TC para la detección de metástasis ganglionar y distal en la enfermedad primaria.

La UER o la RM parecen constituir los estudios iniciales más apropiados para la estadificación de los tumores locales rectales. Ambos aportan información similar sobre los estadios T y N. La UER se asocia con menor costo, mientras que la RM pronostica con elevada precisión el logro de márgenes circunferenciales claros en la cirugía. La TC no es un método apropiado para la estadificación de los tumores locales, pero sí constituye la técnica

estándar para la evaluación de metástasis distales. Al respecto, la combinación de TC y PET provee información anatómica y funcional.

 Información adicional en [www.sicssalud.com/des/insiccompleto.php/94683](http://www.sicssalud.com/des/insiccompleto.php/94683)

## 20 - La Presencia de Micrometástasis en el Cáncer de Colon en Estadio II Podría Tener Valor Pronóstico

Senior K

Lancet Oncology 8(11):966-966, Nov 2007

En los pacientes con cáncer de colon en estadio II, la presencia de micrometástasis puede tener valor pronóstico luego de la intervención quirúrgica. Este hallazgo corresponde a un grupo de investigadores que realizó un estudio clínico en una población de pacientes con cáncer de colon resecable y negatividad para micrometástasis según el método de tinción de hematoxilina y eosina. En estos pacientes, se efectuó un nuevo análisis del material obtenido del ganglio linfático centinela por las técnicas de inmunohistoquímica y reacción en cadena de la polimerasa (PCR) cuantitativa en tiempo real. Los resultados señalaron que, de 92 pacientes con negatividad a micrometástasis, 25 las presentaron en los estudios por inmunohistoquímica y PCR cuantitativa en tiempo real y que 4 tuvieron resultados positivos sólo con el segundo método. Después de un seguimiento de 25 meses, se observó recurrencia de la enfermedad en todos los pacientes con positividad a micrometástasis, en tanto que no se produjeron casos de recurrencia entre los pacientes sin micrometástasis.

Entre las limitaciones de la investigación se encuentran la duración del período de seguimiento, relativamente corta, y la ausencia de análisis por parte de los autores acerca de la asociación entre los resultados observados y la presencia de factores de pronóstico adverso, como invasión linfovascular o grado tumoral. Las investigaciones que tengan en el futuro el objetivo de validar un nuevo biomarcador en pacientes con cáncer en estadio II deberán incluir un exhaustivo análisis multivariado, con consideración de todos los factores de pronóstico conocidos.

Según los resultados del trabajo, los pacientes con cáncer de colon de estadio II y micrometástasis podrían ser candidatos a quimioterapia adyuvante. Si bien actualmente esta intervención no forma parte del tratamiento estándar de los pacientes con cáncer en estadio II, al parecer es empleada por algunos especialistas oncólogos. Entre los pacientes con cáncer en estadio II, aquellos con positividad al estudio inmunohistoquímico de micrometástasis muestran una probabilidad 2 veces mayor de recibir quimioterapia.

Los indicios que atribuyen valor pronóstico a la presencia de micrometástasis en pacientes con cáncer de colon parecen ser cada vez más numerosos. Los hallazgos de la presente investigación destacan la utilidad del estudio de la presencia de micrometástasis en los ganglios linfáticos centinela en pacientes con cáncer de colon en estadio II por los métodos de inmunohistoquímica y PCR cuantitativa en tiempo real. Sin embargo, hasta el momento, los datos obtenidos no parecen ser lo suficientemente fuertes como para recomendar este procedimiento a todos los pacientes en estadio II.

 Información adicional en [www.sicssalud.com/des/insiccompleto.php/94689](http://www.sicssalud.com/des/insiccompleto.php/94689)

## 21- Distribución Corporal del Factor de Crecimiento Endotelial Vascular en Pacientes con Cáncer

Kut C, Mac Gabhann F, Popel A

*British Journal of Cancer* 97(7):978-985, Oct 2007

Los tumores no constituyen la principal fuente del factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF), incluso en los pacientes con cáncer. Otros tejidos del organismo contienen un importante reservorio de este factor, en particular el músculo esquelético. El VEGF induce la neovascularización y permite la hematopoyesis. En los tumores malignos, determina la aparición de nuevos vasos; y la permeabilidad vascular del tumor se correlaciona con el pronóstico de la enfermedad.

Se ha constatado un incremento de los niveles del VEGF en varios tipos de cáncer. Sin embargo, hasta el momento es motivo de debate el origen y la localización de este factor. No se han efectuado revisiones acerca de las concentraciones relativas del VEGF en diferentes compartimientos corporales como sangre, tejidos y órganos en estado normal y tumores. El conocimiento de la distribución del VEGF en el cuerpo humano, señalan los autores, es esencial para el pronóstico y tratamiento del cáncer. En el presente trabajo, se efectuó una revisión en dos bases informáticas de trabajos científicos a partir de una serie de palabras clave. El objetivo fue identificar estudios con información cuantitativa sobre el VEGF en pacientes con cáncer.

Se reunieron para el análisis final 64 trabajos que incluyeron información sobre cáncer de mama (19 estudios), próstata (13), colorrectal (13) y de otros tipos (19). Los resultados refirieron que los niveles del VEGF en los pacientes con cáncer son superiores en aproximadamente 2 veces respecto de lo observado en individuos sin la enfermedad. Los niveles séricos y plasmáticos del VEGF fueron multiplicados por los volúmenes totales de suero y plasma, respectivamente, con lo que se observó que la cantidad del VEGF en suero era superior en 4.3 veces, en individuos sanos, o 4.4, en aquellos con cáncer, a la cantidad de este factor en plasma. La determinación de la cantidad de VEGF en plaquetas mostró que en los pacientes con cáncer este valor era 6.5 veces superior a la cantidad sérica de VEGF y 28.2 veces superior a la cantidad plasmática. A su vez, la cantidad de VEGF en leucocitos en los pacientes con cáncer fue 18.5 veces superior a la observada en individuos sanos. La cantidad de VEGF dentro de los tumores, calculada por su medición en el citosol tumoral, fue superior en 7 a 70 a la registrada en suero, en 31 a 306 veces respecto de la cantidad en plasma, en 1.1 a 10.8 veces respecto de la cantidad plaquetaria y en 14 a 141 veces respecto de los valores de leucocitos.

Se determinó en algunos estudios la cantidad de VEGF en tejidos normales y la cantidad corporal total de éste. Los valores estimados de la segunda variable fueron de 318 a 17 448  $\mu\text{g}$ ; se observó que la contribución tumoral era relativamente pequeña, de 0.03% a 2% en tumores de 100 g y de 0.3% a 16% en tumores de 1 kg. Por otra parte, en las investigaciones en las que se midió la concentración de VEGF libre en tejido tumoral y en el músculo vasto lateral se observó que este valor era similar a la concentración plasmática. Sobre la base de la concentración de VEGF en el músculo mencionado, la cantidad estimada del factor en el tejido muscular esquelético es de 8 000  $\mu\text{g}$ . Se observa aumento de los niveles de VEGF en otros ambientes angiogénicos, como la cicatrización de heridas o en la médula ósea de pacientes con leucemia mieloide aguda.

Dentro del compartimiento sanguíneo, la mayor concentración del VEGF en pacientes con cáncer se produce en las plaquetas. Si bien la concentración de este factor dentro de los tumores es elevada, el tamaño tumoral es pequeño en comparación con otros tejidos corporales, en particular el músculo esquelético. Asimismo, en comparación con lo observado en los músculos, la cantidad total de VEGF en el tumor y el compartimiento sanguíneo es pequeña. Es necesario tener en cuenta este último hallazgo para el diseño de nuevas terapias; de modo que, para la administración sistémica de anticuerpos contra el VEGF, se

deberán considerar los potenciales efectos sobre el importante reservorio no tumoral de este factor.

 + Información adicional  
www.siic.salud.com/des/insiccompleto.php/95375

## 22- La Quimioterapia Podría ser Beneficiosa en Pacientes Ancianos con Cáncer y Comorbilidades

Susman E


*Lancet Oncology* 8(11):967-967, Nov 2007

Si bien se ha considerado tradicionalmente que la presencia de comorbilidades entre los pacientes de edad avanzada con cáncer de colon puede determinar la decisión de no administrar quimioterapia, el tratamiento intensivo parece mejorar la supervivencia en esta población. En una revisión realizada en los EE.UU. que incluyó a 5 330 casos de cáncer de colon tratados entre los años 1993 y 1999, se demostró que los pacientes con comorbilidades presentaban menor probabilidad de recibir quimioterapia respecto de aquellos sin comorbilidades; recibieron quimioterapia el 64.9% de los pacientes con cáncer de colon sin comorbilidades y el 36.2% de los casos con cáncer de colon e insuficiencia cardíaca. Sin embargo, la supervivencia a los 5 años entre los pacientes que recibieron quimioterapia aunque presentaran comorbilidades fue del 43%, mientras que entre aquellos con insuficiencia cardíaca que no fueron tratados esta tasa fue del 30%.

Los pacientes de edad avanzada con cáncer pueden presentar diversas comorbilidades; entre éstas, insuficiencia cardíaca, enfermedad pulmonar obstructiva crónica o diabetes. En general, se decide no administrar quimioterapia en los casos de cáncer y edad avanzada que presentan comorbilidades relacionadas con el envejecimiento. El análisis de los casos tratados durante el período del estudio mostró que la probabilidad de recibir terapia adyuvante fue menor en la población con cáncer de colon e insuficiencia cardíaca respecto de la observada entre los pacientes con cáncer sin insuficiencia cardíaca. Sin embargo, hasta el momento, no hay normas que especifiquen la clase y gravedad de comorbilidades que permitan descartar la administración de quimioterapia. Los hallazgos del estudio demostraron mayor supervivencia a 5 años entre los pacientes que recibieron quimioterapia, incluidos los casos con insuficiencia cardíaca, lo que demuestra un potencial beneficio de esta intervención para esta población.

La terapia adyuvante podría ser útil aun para los pacientes con comorbilidades graves, quienes usualmente son considerados demasiado enfermos para recibir el tratamiento. Los hallazgos de esta investigación deberán confirmarse a través de futuros estudios. A pesar del carácter retrospectivo del presente trabajo, los hallazgos podrían afectar la decisión de los oncólogos sobre la administración de quimioterapia a pacientes de edad avanzada con comorbilidades.

 + Información adicional en  
www.siic.salud.com/des/insiccompleto.php/94690

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