



Volumen 17, Número 3, Agosto 2006

Resúmenes SIIC

EFICACIA Y TOXICIDAD DE UN ESQUEMA DE QUIMIOTERAPIA EN EL HEPATOCARCINOMA

Shatin, China

Comparación de la eficacia y seguridad de 2 esquemas quimioterápicos propuestos para el tratamiento del hepatocarcinoma no resecable. Doxorubicina y la combinación de cisplatino, interferón, doxorubicina y fluoruracilo parecen proveer respuesta similar en cuanto a eficacia, pero la toxicidad es superior para la combinación.

Journal of the National Cancer Institute 97(20):1532-1538, Oct 2005

Autores:

Yeo W y colaboradores

Institución/es participante/s en la investigación:

Department of Clinical Oncology, Chinese University of Hong Kong, Prince of Wales Hospital

Título original:

A Randomized Phase III Study of Doxorubicin versus Cisplatin/Interferon alpha-2b/Doxorubicin/Fluorouracil (PIAF) Combination Chemotherapy for Unresectable Hepatocellular Carcinoma

Título en castellano:

Estudio Aleatorizado Fase 3 que Compara Doxorubicina con la Combinación Cisplatino, Interferón, Doxorubicina y Fluoruracilo en Hepatocarcinoma no Resecable

Introducción

El carcinoma hepatocelular (CHC) representa una neoplasia de alta intensidad para la cual sólo entre el 10% y 20% de los afectados son candidatos a cirugía curativa. Su incidencia varía según las áreas geográficas con un promedio mundial de 5% de todos los cánceres. La falta de posibilidades quirúrgicas en muchos casos se debe al gran tamaño de la lesión o bien a que es multifocal, a la invasión y trombosis de grandes vasos, a la coexistencia de cirrosis, a una reducida reserva hepática o a la extensión metastásica del tumor. Para quienes no existen chances de resección del tumor se utiliza tratamiento locorregional o sistémico; sin embargo, en los primeros sólo la embolización química transarterial ha mostrado utilidad en términos de supervivencia.

La efectividad de la quimioterapia para el CHC no resecable es dudosa y se han comunicado tasas de éxito entre 0% y 20%. Los agentes más utilizados fueron la doxorubicina, para la cual se informó una tasa de supervivencia a 4 meses de 20%; el interferón, que en algunos casos pareció superior a doxorubicina en supervivencia del paciente, respuesta tumoral y toxicidad; y la terapia combinada de doxorubicina, cisplatino y fluoruracilo con interferón o sin él, para la cual se obtuvieron resultados superiores al de los anteriores.

El objetivo de este ensayo clínico de fase 3 consistió en comparar la eficacia y tolerabilidad de la terapia única con doxorubicina con la terapia combinada doxorubicina/cisplatino/fluoruracilo/interferón (PIAF) en pacientes con CHC no resecable.

Material y métodos

El estudio fue aprobado por el comité de ética de la institución donde se llevó a cabo y en él se incluyeron pacientes de entre 16 y 74 años con diagnóstico de CHC irresecable o metastático, que presentaban una buena función hematológica, hepática (bilirrubinemia < 30 µmol/l) y renal

(clearance de creatinina > 50 ml/min). Se excluyeron mujeres embarazadas o en período de lactancia, pacientes con antecedentes de cáncer (excepto de piel, en la medida que éste no fuera melanoma), enfermedad grave asociada, presencia de metástasis óseas o cerebrales o ascitis y haber utilizado previamente quimioterapia por su CHC.

Los pacientes fueron asignados en forma aleatoria y abierta a uno de los 2 grupos de tratamiento en evaluación: uno de ellos (grupo doxorrubicina) incluyó doxorrubicina (60 mg/m²) el día 1 de la semana, cada 3 semanas, por un total de 6 ciclos; y el otro (grupo PIAF), recibió cisplatino (20 mg/m²) desde el día 1 al día 4; interferón (5 MU/m²) desde el día 1 al 4; doxorrubicina (40 mg/m²), el día 1 y 5-fluouracilo (400 mg/m²) entre los días 1 y 4 cada 3 semanas por 6 ciclos. Los pacientes en el grupo PIAF recibieron corticoides como parte del tratamiento antiemético.

Al ingreso se efectuó una historia clínica completa, examen físico y evaluaciones complementarias que incluyeron química sanguínea, hemograma y radiografía de tórax. También se efectuaron, dentro de las 4 semanas del inicio del estudio, tomografía computarizada de abdomen y pelvis, ecografía abdominal y centellograma corporal. La respuesta se evaluó luego de 3 y 6 ciclos de tratamiento y fue definida de acuerdo con los criterios de la Organización Mundial de la Salud. Se definió respuesta completa cuando no se observaron evidencias clínicas o radiográficas de la presencia de tumor y los niveles de alfa feto proteína se hubiesen normalizado en caso de haber estado elevados. Se estableció como respuesta parcial la reducción del tumor en más de un 50% de su tamaño sin haber aparecido lesiones nuevas. Se precisó como enfermedad estable la respuesta menor que parcial o cuando el tumor aumentó en dimensiones en no más del 25% y sin aparición de lesiones nuevas. Se definió progresión cuando el tamaño tumoral se incrementó en al menos el 25% o se advirtió desarrollo de lesiones nuevas.

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

Resultados

Se incorporaron 188 pacientes con CHC que fueron asignados en proporción 1:1 a cada uno de los 2 grupos de tratamiento (n = 94 cada grupo). Estos grupos no difirieron en cuanto a sus características al momento de la incorporación en el estudio. Los 94 pacientes de cada grupo resultaron evaluables para supervivencia, en tanto que 11 individuos (8 de doxorrubicina y 3 de PIAF) no lo fueron (por diversos motivos) para respuesta al tratamiento, que pudo reevaluarse en 86 pacientes de doxorrubicina y 91 de PIAF.

De los 86 individuos evaluados del grupo doxorrubicina, 9 presentaron respuesta parcial, 37 enfermedad estable y 40 progresión; en tanto que de los 91 individuos del grupo PIAF, 19 presentaron respuesta parcial, 35 enfermedad estable y 37 enfermedad progresiva. Así, no se observaron diferencias estadísticamente significativas en relación con la respuesta global al comparar los 2 grupos (p = NS).

A algunos pacientes que respondieron a la quimioterapia (4 del grupo doxorrubicina y 7 de grupo PIAF) se les efectuó resección quirúrgica del tumor residual y a los 11, algún tratamiento ulterior posoperatorio (radioterapia o quimioterapia).

Ciento sesenta y tres pacientes (79 del grupo doxorrubicina y 84 del grupo PIAF) murieron durante el período de seguimiento; la supervivencia fue similar para ambas ramas de tratamiento.

Se observaron eventos de toxicidad asociada a las drogas en estudio en 3% de los pacientes evaluados; PIAF, respecto de doxorrubicina, se relacionó con una mayor proporción de episodios de neutropenia (p = 0.003), trombocitopenia (p < 0.001) e hipokalemia (p < 0.007).

La presencia de niveles más elevados de albúmina sérica se asoció con mejor respuesta al tratamiento; por el contrario, la hiperbilirrubinemia o el incremento de alanina amino transferasa se asociaron con respuesta reducida.

Discusión

Los resultados de este estudio de fase 3 demuestran que la proporción de respuestas a doxorrubicina y PIAF se hallan dentro de las ya comunicadas a partir de datos de estudios de fase 2 pero con una ligera ventaja, aunque no estadísticamente significativa, a favor de PIAF. Además, este tratamiento indujo una mayor frecuencia estadística de fenómenos de neutropenia y trombocitopenia, aunque no de episodios febriles asociados con la neutropenia, y ambos tratamientos provocaron cierto grado de disfunción hepática, quizá como consecuencia de la preexistencia de hepatopatía crónica asociada al virus de la hepatitis B, entidad altamente prevalente en la región de donde provenían los pacientes incorporados en esta investigación.

Los autores aseguran que, en conjunto, los datos de eficacia y seguridad, y en ausencia de una clara

ventaja en cuanto a respuesta y supervivencia del paciente con CHC, PIAF no debería indicarse como tratamiento de primera línea, debido a su mayor tasa de eventos adversos asociados a este tratamiento.

También queda claro que a partir del análisis exploratorio de los posibles factores pronósticos de respuesta al tratamiento y la supervivencia del paciente, la presencia de normoalbuminemia se asocia con mejor evolución; otros autores ya habían llegado a conclusiones similares y señalaban que además de la albúmina plasmática, la edad inferior a 60 años, la ausencia de ascitis y la normalidad en los niveles de bilirrubina se relacionan también con pronóstico favorable en individuos con CHC que reciben quimioterapia.

Por último, los expertos señalan que sin un adecuado plan para llevar a cabo ajuste de dosis de estas drogas ante la eventualidad de efectos tóxicos, la eficacia real de PIAF no puede investigarse formalmente, por lo que se requieren más datos e investigaciones a futuro.

● LA PRESERVACION DE LA FERTILIDAD ES FACTIBLE EN MUJERES TRATADAS POR DIVERSAS NEOPLASIAS

Melbourne, Australia

La supervivencia de niñas y mujeres jóvenes con tumores malignos ha aumentado considerablemente en las últimas décadas, de allí que la preservación de la fertilidad represente un aspecto más del complejo abordaje terapéutico. Actualmente, cada vez son más los métodos que permiten a las pacientes recuperar una calidad de vida satisfactoria en este sentido.

ANZJOG 46(1): 15-23, Feb 2006

Autores:

Stern C

Institución/es participante/s en la investigación:

Reproductive Services and Melbourne IVF, The Royal Women's Hospital

Título original:

Fertility Preservation in Female Oncology Patients

Título en castellano:

Preservación de la Fertilidad en Pacientes Oncológicas

Introducción

En los últimos años cada vez más niñas y mujeres jóvenes en edad reproductiva sobreviven a distintos tipos de cáncer. La neoplasia más frecuente en la niñez es la leucemia, mientras que en las mujeres jóvenes lo son el cáncer de mama y los sarcomas óseos y de tejidos blandos, así como las neoplasias hematológicas (leucemias y linfomas).

En las mujeres jóvenes, estos últimos tumores se asocian con una supervivencia prolongada (de más del 80%) después de la quimioterapia con radioterapia o sin ella. Con el avance de los tratamientos oncológicos, la toxicidad se redujo considerablemente, pero aún existe bastante preocupación en cuanto al efecto que tiene la terapia sobre la fertilidad. De hecho, es cada vez más frecuente que las pacientes soliciten información acerca de las posibles opciones de preservación de la fertilidad antes de iniciar el tratamiento oncológico. Estas alternativas están determinadas en parte por la edad, la situación social de la paciente, el tipo de cáncer, la sensibilidad hormonal, el pronóstico y el tiempo disponible antes de comenzar con el tratamiento antineoplásico. Si bien ninguna de las estrategias es totalmente segura, pues no garantiza por completo la capacidad de concebir en un futuro, la posibilidad de discutir las distintas opciones con la paciente y el asesoramiento adecuado ejercen, sin duda, un efecto muy favorable en un momento particularmente traumático.

Hasta la fecha, la mayoría de las mujeres jóvenes que completaron quimioterapia tóxica para las gónadas y que presentaron insuficiencia ovárica permanente pudieron formar con posterioridad

una familia gracias a la donación de ovocitos o embriones. La donación de huevos es una técnica de fertilización *in vitro* (FIV) muy eficaz pero las posibilidades de obtenerla suelen ser escasas. En la actualidad, el procedimiento de preservación de la fertilidad más empleado incluye la congelación de embriones hasta el momento apropiado. Esta técnica, sin embargo, requiere una pareja estable, un fenómeno que no siempre se da entre las mujeres jóvenes. La estimulación ovárica no exige este requisito, pero el índice de supervivencia de los ovocitos maduros después de la congelación resulta inferior. Los estudios en animales mostraron resultados alentadores en relación con la "protección ovárica" mediante el uso de análogos liberadores de gonadotrofinas, aunque la eficacia permanece incierta. En los últimos 12 meses se registraron nacimientos luego del implante de tejido ovárico criopreservado tras el tratamiento exitoso de varias neoplasias.

Neoplasias en mujeres jóvenes

El riesgo global de neoplasias en las sociedades occidentales depende en gran medida de la edad: en las pacientes de 65 a 69 años es 15.6 veces más alto que en aquellas de 25 a 29 años. Asimismo, el riesgo acumulado en el transcurso de la vida es mayor en los hombres que en las mujeres (41% en comparación con 30% aproximadamente a los 75 años). Por lo tanto, las neoplasias son relativamente infrecuentes en las mujeres jóvenes. De todos modos, se considera que cuando se diagnostica cáncer en pacientes de menos de 40 años (aunque este punto de corte resulta arbitrario), la preservación de la fertilidad debería ser una de las prioridades. Las neoplasias más habituales en este grupo de edad incluyen el cáncer de mama, los sarcomas de hueso y de tejidos blandos, y las neoplasias hematológicas, cuya incidencia y contribución relativa varían considerablemente entre los 10 y los 40 años. De hecho, la cantidad de mujeres por año con diagnóstico de cáncer se eleva sustancialmente en cada década sucesiva de la vida. Por ejemplo, el cáncer de mama es más común en las mujeres de más edad: representa el 23% de las neoplasias en pacientes de 10 a 29 años, el 45% a los 34 años y el 62% a los 39 años.

Cáncer de mama

Con la introducción de los tratamientos modernos se considera que más del 85% de todas las mujeres con cáncer de mama en estadio temprano y quirúrgicamente extirpable estará libre de la enfermedad 5 años después del diagnóstico. En la enfermedad localizada, el tratamiento de elección es la extirpación quirúrgica más radioterapia local; sin embargo, en las mujeres jóvenes suele indicarse también quimioterapia adyuvante sistémica. Desafortunadamente no existe información suficiente acerca del riesgo de insuficiencia ovárica después de la quimioterapia para el cáncer de mama, pero no hay duda de que el riesgo de infertilidad varía con la edad de la paciente. En una revisión se constató que el 76% de las mujeres de 40 años o mayores presentaban amenorrea (marcador de insuficiencia ovárica prematura) después de la quimioterapia, en comparación con el 40% de las pacientes menores. Sin embargo, la mayor parte de la información proviene de estudios en los cuales se empleó quimioterapia durante 24 meses mientras que en la actualidad, por lo general, la duración del tratamiento es de 4 a 6 meses. El *Anderson Cancer Center* brindó la mayor información en relación con las consecuencias asociadas con la terapia que incluye antraciclinas; nuevamente se demostró que el riesgo de menopausia prematura es mayor en las mujeres mayores: 0% en pacientes de menos de 30 años, 33% en las de 30 a 39 años, 96% en aquellas de 40 a 49 años y 100% en las mujeres de 50 años o más. Un trabajo realizado por Goodwin y colaboradores reveló que la edad, la quimioterapia sistémica y la utilización de terapia endocrinológica eran los únicos factores que influían en el riesgo de menopausia prematura. En la actualidad hay gran expectativa con los esquemas con taxanos, dado que parecen asociarse con menor riesgo de disfunción ovárica.

Sarcomas

Los sarcomas óseos y de tejidos blandos son tumores infrecuentes y relativamente heterogéneos en su comportamiento; los tumores óseos primarios son bastante más comunes en las mujeres jóvenes. En la mayoría de los casos, los sarcomas son localizados en el momento del diagnóstico y se los trata con cirugía, quimioterapia y radioterapia, con un elevado índice de curación. Los agentes quimioterápicos varían de una neoplasia a otra; la ciclofosfamida (la más gonadotóxica) no suele utilizarse en dosis acumulativas muy elevadas. Una investigación en 11 pacientes de 16 a 43 años tratadas con doxorubicina, ciclofosfamida y metotrexato en dosis altas mostró que la fertilidad se mantenía siempre y cuando la radioterapia no afectara los ovarios.

Neoplasias hematológicas

Estas incluyen las leucemias, los linfomas de Hodgkin y no Hodgkin, todos con elevado índice de curación en esta población de mujeres jóvenes. La quimioterapia actual en pacientes con linfoma de Hodgkin se basa en esquemas con antraciclinas, con los cuales –en ausencia de radiación pelviana– el riesgo de insuficiencia ovárica prematura asociada con el tratamiento en las mujeres de menos de 40 años resulta muy bajo. En cambio, en las pacientes con enfermedad más avanzada deben administrarse esquemas más tóxicos que incluyen, entre otros, bleomicina, etopósido, ciclofosfamida y adriamicina, con los cuales el riesgo de infertilidad futura se eleva a aproximadamente el 85%.

La probabilidad de infertilidad después de la terapia para linfoma no Hodgkin es moderada; el esquema CHOP (ciclofosfamida, doxorubicina, vincristina y prednisolona) se asocia con un riesgo del 10% a 20%. Si bien todavía no hay demasiada información, los datos en conjunto parecen indicar que el riesgo de infertilidad se relaciona con la edad.

En pacientes de menos de 40 años, la leucemia aguda es la forma predominante. Si bien es imposible generalizar, dado que existen múltiples factores pronósticos, puede estimarse globalmente que alrededor del 70% de las pacientes jóvenes con leucemia aguda logra la curación con alguno de los esquemas terapéuticos disponibles en la actualidad. La terapia contra la leucemia es específica de grupo; aun así suele incluir dosis elevadas de antimetabolitos (metotrexato y citosina arabinósido) en combinación con antraciclinas y, en cambio, por lo general dosis acumulativas bajas de agentes alquilantes (ciclofosfamida). Los pocos trabajos publicados al respecto refirieron preservación de la fertilidad y de la función endocrinológica luego del tratamiento.

El 50% de las pacientes con neoplasias hematológicas recurrentes también tienen posibilidades de curación; sin embargo, en estos casos es necesario el tratamiento con dosis elevadas de quimioterapia o radioterapia, seguido de trasplante de precursores hematopoyéticos, alternativas que se asocian con un riesgo elevado de infertilidad posterior (superior al 90%). También se presentan otros trastornos reproductivos y sexuales.

No obstante, señalan los autores, aunque en términos generales los resultados observados han sido muy alentadores no debe olvidarse que el seguimiento de las pacientes no fue suficientemente prolongado, de manera tal que se desconoce la duración de la persistencia de la función ovárica "normal". De hecho, una de las pocas investigaciones con seguimiento a largo plazo encontró que el riesgo de presentar insuficiencia ovárica prematura se elevaba 4 veces en los años que seguían a la terapia hasta los 25 años, en mujeres en quienes se habían diagnosticado diversos cánceres antes de los 20. Sin embargo, después de aquella edad el riesgo declinaba y se tornaba semejante al de la población general. Las pacientes tratadas con agentes alquilantes y radioterapia en sitios subdiafragmáticos representaron el subgrupo con mayor probabilidad de insuficiencia ovárica precoz a pesar de mantener la función ovárica en los primeros tiempos después del tratamiento antineoplásico.

Preservación de embriones y ovocitos

El congelamiento de embriones antes del tratamiento antitumoral ofrece a las pacientes la mejor posibilidad de concepción en el futuro, en caso de que se produzca insuficiencia ovárica prematura. El proceso involucra la estimulación ovárica con gonadotrofinas y la obtención de ovocitos maduros en metafase II. Los ovocitos son posteriormente fertilizados con el esperma de la pareja o de un donante y los embriones se conservan congelados hasta que la paciente esté curada y desee concebir. El éxito del procedimiento depende de varios factores, entre ellos, la calidad de los ovocitos y, en consecuencia, la calidad de los embriones. Se considera que los ovocitos provenientes de mujeres de menos de 35 años son de buena calidad, pero muchas pacientes con enfermedades malignas no responden satisfactoriamente a la estimulación, con lo cual pueden verse afectados el número y la calidad de los ovocitos. Además, por lo general no es posible repetir el procedimiento porque no puede demorarse el tratamiento antitumoral, especialmente en pacientes con tumores de crecimiento rápido como en el caso de leucemia, linfomas y sarcomas. En las pacientes infértiles, el índice de implantación (por embriones transferidos) se relaciona con la edad; se estima en 24% a 30% en mujeres de menos de 37 años y en 18% a 20% en aquellas de 37 a 40 años. No obstante, se desconoce si estas cifras también son aplicables a las mujeres con cáncer.

Una de las limitaciones esenciales del procedimiento es que la mujer debe tener una pareja en el momento de la técnica; el esperma de donantes no se considera apto en mujeres muy jóvenes y adolescentes. Por su parte, en pacientes con neoplasias sensibles a hormonas –cáncer de mama y de endometrio– se induce la preocupación adicional a causa de los niveles elevados de estrógenos

asociados con la estimulación ovárica.

Un procedimiento alternativo es la criopreservación de ovocitos maduros obtenidos, también, después de la estimulación ovárica. La opción es la preferida en aquellas mujeres que no tienen pareja pero alcanza menor éxito que la anterior porque los ovocitos son mucho más sensibles que los embriones al daño que ocasiona el congelamiento.

Preservación de tejido ovárico

Desde hace tiempo en varios servicios se recoge tejido ovárico de las pacientes que serán sometidas a quimioterapia o radioterapia. Los estudios en animales mostraron nacimientos vivos luego del implante de este tejido. Se analizaron numerosos protocolos de criopreservación pero se tiene poca información acerca de su influencia sobre la viabilidad folicular. Sin embargo, cuando se aplicó el método descrito por Gook y colaboradores, los folículos primarios fueron morfológicamente normales. Algunos estudios también revelaron buena evolución cuando se aplicó este protocolo en pacientes con enfermedades malignas.

El tejido ovárico se obtiene por resección laparoscópica de la parte cortical de un ovario. El procedimiento se asocia con todos los riesgos que acompañan a la laparoscopia, fundamentalmente lesión intestinal, de vejiga o de vasos sanguíneos que pueden motivar reparación por laparotomía u ocasionar la muerte. La mayoría de las complicaciones son consecuencia de la aparición de neumoperitoneo. La remoción de una pequeña parte de tejido ovárico no afecta la posibilidad de recuperación espontánea de la función ovárica, después del tratamiento citotóxico. En los últimos meses se refirieron varios nacimientos vivos después del implante del tejido ovárico ortotópico. También se intentó el implante heterotópico, por ejemplo, en la pared abdominal.

Existe cierta preocupación por la posibilidad de que el tejido ovárico congelado albergue células malignas residuales, un fenómeno que podría asociarse con recurrencia tumoral. Los estudios al respecto en seres humanos son limitados y por el momento se recomienda una evaluación exhaustiva histológica y con técnicas de biología molecular e inmunohistoquímica en el tejido ovárico para identificar células neoplásicas.

Protección ovárica

Los análogos de la hormona liberadora de gonadotropinas (GnRH) incluyen antagonistas y agonistas. Inducen menopausia médica temporaria y, según los resultados en modelos animales, protegerían del efecto citotóxico de la quimioterapia. Sin embargo, su mecanismo de acción todavía no se comprende por completo ya que los folículos primordiales y primarios carecen de receptores para GnRH; además, el inicio del crecimiento folicular depende de la FSH. Los estudios en ratones sugieren que el cetorelix protege a los folículos primordiales de la quimioterapia. Los trabajos efectuados en seres humanos han sido retrospectivos y no controlados, y además incluyeron pacientes de diversas edades, con distintos tumores y tratadas con numerosos esquemas de quimioterapia. Sin embargo, existen indicios de que puede obtenerse algún beneficio en términos de preservación de la función ovárica cuando el tratamiento se administra simultáneamente con la quimioterapia.

Se considera que los tratamientos oncológicos inducen pérdida de células germinales ováricas por apoptosis. La esfingosina-1-fosfato podría evitar la pérdida de ovocitos inducida por la radioterapia.

Conclusión

En la actualidad, la discusión de las alternativas terapéuticas antineoplásicas representa un aspecto esencial en el abordaje de cualquier paciente con cáncer. Por lo general, deben efectuarse varias consultas antes de decidir el tratamiento óptimo y, en las pacientes jóvenes, el problema asociado con la fertilidad en el futuro agrega un punto de mayor complejidad y, con frecuencia, confusión. No obstante, las pacientes y sus familiares reciben bien la información que se les brinda al respecto y muchas veces este aspecto representa una situación de optimismo en términos de supervivencia a largo plazo y calidad de vida. La discusión de las opciones de fertilidad futura debe integrar cualquier plan terapéutico en las pacientes jóvenes con cáncer.

Autoevaluación de Lectura

¿Qué opciones pueden considerarse para preservar la fertilidad en mujeres que son sometidas a tratamiento antineoplásico?

- A. Preservación de embriones y ovocitos.
- B. Preservación de tejido ovárico.
- C. Protección ovárica con análogos de hormona liberadora de gonadotrofinas.
- D. Todas ellas.

[Respuesta Correcta](#)

● TERAPIA DEL CÁNCER COLORRECTAL CON DROGAS DIRIGIDAS A DIFERENTES BLANCOS

Bolonia, Italia

Los nuevos agentes que bloquean algunas funciones de las células neoplásicas han sido útiles en los tumores gastrointestinales del estroma y en la leucemia mieloide crónica, pero aún no se ha probado su seguridad y eficacia en el carcinoma colorrectal.

Digestive and Liver Disease 38(2):71-77, Feb 2006

Autores:

Pantaleo M

Institución/es participante/s en la investigación:

Institute of Hematology and Medical Oncology "L.A. Seràgnoli", University of Bologna, Sant's Orsola-Malpighi Hospital

Título original:

Targeted Therapy in Colorectal Cancer: Do we Know Enough?

Título en castellano:

Terapéutica Específica Dirigida para el Cáncer Colorrectal: ¿Sabemos lo Suficiente?

Introducción

Recientemente han sido desarrollados agentes específicos bloqueantes de algunas de las funciones de las células neoplásicas para el tratamiento de los tumores; entre ellos, algunos inhibidores de la tirosinquinasa se utilizaron con éxito para la terapéutica de los tumores estromales gastrointestinales (TEGI) y la leucemia mieloide crónica. En la actualidad, otras moléculas –tales como los inhibidores de la ciclooxigenasa 2 (COX-2), el receptor del factor de crecimiento epidérmico (FCE) y el anticuerpo del factor de crecimiento vascular endotelial (FCVE) bevacizumav– han sido propuestas para el tratamiento del cáncer colorrectal (CCR). Algunos ensayos clínicos sugirieron que estos agentes podrían proveer beneficios en la supervivencia global y la su pervivencia libre de progresión en pacientes con enfermedad avanzada. Estas sustancias serán autorizadas o se encontrarán disponibles a la brevedad para la práctica clínica y ya muchos oncólogos las consideran opciones terapéuticas importantes en el tratamiento del CCR. Entre tanto, los medios de difusión generan expectativas para los pacientes afectados por esta enfermedad. Los autores pronostican que se acerca una revolución en la decisión terapéutica para pacientes con CCR. Ante ello se preguntan: ¿se sabe bastante sobre la eficacia y seguridad de estos nuevos agentes? ¿Fueron adecuadamente evaluadas las consecuencias económicas derivadas de su empleo? ¿Fueron definidos los criterios para seleccionar los pacientes que podrían beneficiarse con este tratamiento? ¿Ha sido estudiada lo suficiente la asociación con quimioterapia para planear las estrategias terapéuticas combinadas? ¿Estamos realmente listos para ellas en la práctica clínica?

Bloqueante del FCE

El FCE es un receptor transmembrana con actividad tirosinquinasa que pertenece a la familia c-erb. Los trastornos en la regulación del FCE desempeñan diferentes papeles en el proceso de tumorigénesis: control de la proliferación celular y de la apoptosis y estímulo de la secreción de muchos factores de crecimiento comprometidos en la angiogénesis. En el CCR, la sobreexpresión de FCE se encontró en 25% a 75% de los pacientes. Se ha comunicado que la expresión del FCE coincidió con enfermedad avanzada, invasión ganglionar, poca diferenciación tumoral, tiempo de supervivencia libre de enfermedad más breve en pacientes con enfermedad hepática y menor supervivencia global. Se han desarrollado diferentes estrategias para dirigir el FCE: anticuerpos monoclonales antireceptor o inhibidores de la tirosinquinasa intracelular.

Estudios preclínicos

Los estudios preclínicos mostraron que los anticuerpos monoclonales anti-FCE inhiben el crecimiento celular por competencia con el ligando para el receptor. Además, tanto *in vitro* como en estudios realizados en animales, el cetuximab –un anticuerpo monoclonal IgG1 que se liga al FCE con gran afinidad y especificidad– ha demostrado que incrementa la actividad antitumoral de la quimioterapia, lo cual sugiere que la combinación de quimioterapia con cetuximab en pacientes con CCR metastásico podría mejorar la eficacia de la quimioterapia sola.

Estudios clínicos

La eficacia de cetuximab en el tratamiento del CCR avanzado ha sido inicialmente estudiada en pacientes refractarios al irinotecan. La primera comprobación clínica de la actividad antitumoral se llevó a cabo en 1 230 pacientes refractarios al irinotecan pero FCE positivos, portadores de CCR, tratados con la combinación irinotecan-cetuximab luego de un estudio preclínico previo que mostraba sinergia entre estos 2 agentes. Las respuestas objetivas fueron de 17% y la enfermedad se mantuvo estable en 31 %. Para evaluar la seguridad y la actividad antitumoral del cetuximab como agente único se llevó a cabo un ensayo en fase II en 57 pacientes portadores de CCR refractario a la quimioterapia, con evidencia de positividad al FCE por inmunohistoquímica. Se observó respuesta objetiva en 26 pacientes, 6 de ellas parciales y las restantes 20 fueron respuestas menores o enfermedad estable. Las respuestas carecían de correlación con el grado de expresión del FCE.

Otro estudio multicéntrico aleatorizado tuvo por objeto evaluar la eficacia del cetuximab solo o en combinación con CPT-11 en 329 pacientes con CCR refractario que expresaba FCE. El grado de respuesta observado fue de 10.8% para cetuximab solo contra 22.9% para la combinación terapéutica. Tampoco se correlacionó el grado de respuesta con el porcentaje de células tumorales con FCE positivo o con la intensidad del FCE por célula. Sin embargo, la toxicidad dérmica sí se correlacionó con la respuesta.

Varios ensayos se llevaron a cabo para evaluar la eficacia y seguridad del cetuximab y la quimioterapia que contenga irinotecan u oxaliplatino como terapéutica de primera línea en CCR metastásico que exprese FCE. El erlotinib –tirosinquinasa inhibidora del FCE– también ha sido investigada. En fase I se evaluó la dosis máxima tolerada de gefitinib combinado con irinotecan.

Cinco estudios en fase II mostraron su actividad como primera y última línea de tratamiento del CCR en monoterapia o en combinación con FOLFOX-4, con capecitabina e irinotecan. Estos estudios destacaron su seguridad pero también su escasa eficacia. Se requieren estudios en fase III para evaluar el papel del gefitinib o del erlotinib para el tratamiento del CCR avanzado.

Bloqueante del factor de crecimiento del endotelio vascular

El FCVE es un factor de crecimiento con varias isoformas derivadas. Como regulador de la angiogénesis promueve la formación de arterias y venas, y la migración y el crecimiento de células tumorales. Se encontró su sobreexpresión en 30% a 53% de los pacientes con CCR, asociado con supervivencia libre de enfermedad más breve en pacientes con CCR no metastásico. Hay muchas maneras de bloquear el FCVE, éstas incluyen el empleo de anticuerpos monoclonales contra FCVE (bevacizumab) o contra su receptor (I MC-1C11).

Estudios preclínicos

La inhibición del FEVC ha sido investigada en varios estudios preclínicos y se ha demostrado la interrupción del crecimiento tumoral y de las metástasis hepáticas en ratones. Además, el anticuerpo anti-FEVC bevacizumab alteró la vascularización en cánceres y promovió los efectos

antitumorales de la quimioterapia.

Estudios clínicos

El bevizumav ha sido investigado en 2 ensayos en fase I. Ha sido bien tolerado y no se observaron interacciones con la quimioterapia. Un estudio en fase II comparó bevizumav en dosis de 5 y 10 mg/kg, más fluoruracilo y leucovorina *versus* quimioterapia sola. El bevacizumav en dosis de 5 mg/kg más la quimioterapia obtuvieron mejoría en el grado de respuesta (40% *versus* 24% para el brazo de alta dosis *versus* 17% para quimioterapia sola), tiempo de progresión (9 meses *versus* 7.2 meses *versus* 5.2 meses) y tiempo de supervivencia media (21.5 meses *versus* 16.1 meses *versus* 13.8 meses), todo lo cual alienta futuros estudios sobre esta combinación terapéutica. Un estudio aleatorizado para evaluar la eficacia del agregado de bevizumav al irinotecan más fluoruracilo y ácido folínico *versus* ácido folínico y placebo como terapéutica de primera línea fue llevado a cabo en 813 pacientes con CCR metastático. La terapia combinada que contiene bevizumav mostró ser superior para la supervivencia media, el tiempo de progresión, el grado de respuesta y el tiempo medio de duración de la respuesta. La supervivencia también se ha prolongado en diferentes subgrupos con distintos factores pronósticos. La incidencia de efectos adversos importantes fue más alta en el brazo de bevizumav y ácido folínico, en particular la hipertensión grave. En 6 pacientes se observó perforación gastrointestinal y 1 de ellos murió. El bevizumav también se ha combinado con FOLFOX-4, capecitabina, cetuximab, etc., en estudios que se encuentran en curso de investigación.

Bloqueantes de la COX-2

La COX-1 promueve respuestas fisiológicas y la COX-2, angiogénesis, apoptosis y proliferación. Su expresión está comprometida en apoptosis, adhesión celular, angiogénesis y tumorigénesis intestinal. El 50% de los adenomas colónicos y el 70% a 90% de los tumores gastrointestinales sobreexpresan enzimas o prostaglandinas COX-2. La expresión de COX-2 se correlaciona con invasividad, metástasis y supervivencia reducida.

Estudios preclínicos

La inhibición de la COX por celecoxib produjo incremento de la citotoxicidad si se la combinaba con drogas quimioterápicas como irinotecan, 5-fluoruracilo, vincristina, cisplatino, doxorubicina y bleomicina.

Estudios clínicos

Dos estudios en fase II se llevaron a cabo en pacientes con CCR avanzado no tratados, a fin de evaluar la eficacia antitumoral de la terapia combinada con celecoxib, 5-fluoruracilo y ácido folínico. Se observó remisión parcial en 32% y enfermedad estable en 38%. La toxicidad fue mínima y no resultó peor que con quimioterapia sola. También se advirtió actividad alentadora por el agregado de celecoxib a un esquema de irinotecan y capecitabina. En el área de la quimioterapia adyuvante se ensayó la combinación de inhibidores de COX-2 con fluoruracilo y ácido folínico en pacientes con CCR calificados como Dukes B2 o C. Los estudios debieron interrumpirse probablemente por la toxicidad cardiovascular potencial.

Discusión

Hasta hace pocos años, la quimioterapia se consideró el tratamiento estándar para los pacientes con CCR avanzado. La supervivencia media para pacientes con enfermedad avanzada tratados con fluoruracilo y ácido folínico fue de 11 a 13 meses, en tanto que los regímenes combinados en que se agregan irinotecan u oxaliplatino a las drogas anteriores han logrado supervivencias globales de 14.8 a 21.5 meses. El papel de las nuevas drogas en el tratamiento del CCR como agentes simples o en combinación con quimioterapia estándar ha sido investigado en varios estudios, pero los autores igualmente consideran que el hecho debe debatirse por 2 razones: los resultados de los tratamientos con drogas nuevas, aunque superiores a los de la quimioterapia sola en algunos ensayos aleatorizados, no se comparan con los obtenidos en otras neoplasias, tales como TEG1; su actividad aparentemente no se relaciona con la expresión del blanco: receptor, factor o enzima. En particular, la respuesta al cetuximab no muestra ninguna correlación con el porcentaje de células tumorales positivas para FCE o intensidad del FCE por célula.

Por lo tanto, deben considerarse varias hipótesis: 1) en el CCR, la evaluación habitual de "blanco" o "moléculas relacionadas con el blanco" no es adecuada para apoyar decisiones correctas en relación con la asistencia, mientras en el cáncer de mama la correlación entre expresión de c-erb B

2 y respuesta clínica a trastuzumab es bien conocida. Hasta el momento, la inmunohistoquímica se ha considerado el método electivo en ensayos clínicos para detectar FCE, pero los autores consideran que no ha sido el determinante ideal de la respuesta, por varias razones: el FCE en CCR se considera sobreexpresado en 25% a 77% de los individuos, y este rango tan amplio podría explicarse por variación entre observadores o porque el puntaje en la evaluación inmunohistoquímica no está estandarizado. Además, la expresión fenotípica o morfológica de una molécula puede no relacionarse con su funcionamiento real en casos de cáncer. Una determinación molecular del receptor y las moléculas intracelulares relacionadas con *western blott*, Elisa, proteína C reactiva en tiempo real o FISH podría ser más apropiada para tener una idea del verdadero entorno biológico de la neoplasia, condición esencial para el empleo de la terapéutica dirigida específicamente.

2) La distribución de moléculas específicas dentro del tumor no es uniforme. La expresión de FCE puede ser más alta en el frente invasor que en la neoplasia. Por ello, la definición biológica de tumor dependería del área estudiada. Quizá la experiencia en cáncer de mama no pueda extrapolarse a CCR. Además, el estado del FCE podría ser diferente en el tumor primario que las metástasis y, por consiguiente, la detección del FCE en el tumor primario sería inadecuada para planear la terapéutica en cáncer metastático.

Un abordaje novedoso para estudiar la aplicación clínica de las terapias específicas dirigidas podría ser el empleo de técnicas imagenológicas o funcionales tales como la tomografía computarizada de emisión de positrones, que provee información sobre la distribución *in vivo* del blanco y luego sobre la respuesta o resistencia a tales agentes dirigidos a él. Se estudiaron nuevos trazadores para obtener imágenes de FEVC, COX o FCE *in vivo* y en animales. Debido a la heterogeneidad de la biología tumoral respecto de la incorporación y depuración de drogas, los autores consideran que uno de los aspectos importantes en este campo es la caracterización *in vivo* de la expresión tumoral. La eficacia antineoplásica de los agentes biológicos debe probarse con la distribución del proceso biológico en el tumor primario y en las metástasis para predecir la respuesta a las drogas.

3) Las mutaciones diferentes de las moléculas blanco pueden asociarse a las distintas actividades de las drogas y, por consiguiente, a las diversas respuestas clínicas. En efecto, pacientes con TEG1 que tienen mutaciones en c-kit sobre el axon 11 mostraron un grado de respuesta al imatinib de 83.5% en comparación con 47.8% en caso de mutación en axon 9, y 0% cuando no había mutación detectable.

4) El mecanismo de acción de estos agentes puede ser diferente de lo que se presume. En particular, su actividad se debería no sólo al bloqueo de sus respectivos blancos sino también a la interferencia con otros caminos importantes. Los tumores sólidos, en contraste con las enfermedades oncohematológicas tales como la leucemia mieloide crónica, son policlonales y heterogéneos. Varios caminos son responsables de la tumorigénesis y el proceso metastásico. La inhibición de uno de esos caminos puede reflejarse en otro o podría promover un mecanismo de señalización preferido que provea la persistencia de la neoplasia.

Conclusión

Los autores cuestionan si conocemos lo suficiente acerca de las terapéuticas específicas dirigidas para encarar con éxito el tratamiento del CCR, y responden que aún existen varias incertidumbres, a pesar de que el cetuximab y el bevacizumab han sido aprobados para su empleo en cáncer. Los costos de estos fármacos son muy elevados, motivo de debate tanto en los EE.UU. como en Europa, a pesar de lo cual las compañías farmacéuticas dedican elevados fondos para desarrollar sustancias más selectivas aún que las actualmente en uso. En las reuniones científicas más recientes sobre el tema se expusieron nuevas drogas antineoplásicas de variada acción: vacunas y modificadores de la respuesta, cuyos objetivos son hipoxia, estroma, angiogénesis y apoptosis. Se presentaron aproximadamente 100 productos. Las dudas de los autores radican en que ante un número tan grande de sustancias farmacológicas se requeriría tal cantidad de pacientes para evaluar su uso que no creen disponibles como para satisfacer la necesidad de comprobar si son efectivos. Afirman que es necesaria la selección de pacientes que obtendrían beneficio de la terapia específica dirigida, no sólo por razones clínicas sino también por las económicas. El consiguiente ofrecimiento de un tratamiento potencialmente efectivo a los pacientes es un punto de intensa connotación ética, tanto que la decisión final debe depender de una base de conocimientos sólida e investigación. Señalan que este hecho se demostró con el gefitinib para el cáncer de pulmón y que se requieren más esfuerzos para evaluar los agentes nuevos en la terapia del CCR.

Autoevaluación de Lectura

Para configurar la denominada terapéutica específica dirigida, ¿qué tipos de sustancias se podrían estudiar para incorporar al tratamiento sistémico del cáncer colorrectal diseminado?

A. Glucocorticoides y somatostatina.

B. Inhibidores de la tirosinquinasa, anticuerpos para el factor de crecimiento epidérmico y anticuerpo para el factor de crecimiento vascular endotelial.

C. Factor estimulante de colonias y leucovorina.

D. Antibióticos que actúan por competencia de sustrato.

Respuesta Correcta

● LA PROSTATECTOMIA RADICAL LAPAROSCOPICA PODRIA SER DE ELECCION EN CANCER DE PROSTATA

Pamplona, España

Descripción de la técnica de prostatectomía radical laparoscópica para el tratamiento del cáncer de próstata localizado, y resultados obtenidos en 26 pacientes seleccionados para este procedimiento.

Actas Urológicas Españolas 29(10): 927-933, Nov 2005

Autores:

Pascual Piédrola J y Colaboradores

Institución/es participante/s en la investigación:

Servicio de Urología. Hospital de Navarra

Título original:

Prostatectomía Radical Laparoscópica. ¿Sólo en Centros de Excelencia?

Título en castellano:

Prostatectomía Radical Laparoscópica. ¿Sólo en Centros de Excelencia?

Introducción

La prostatectomía radical laparoscópica (PRL) se utiliza con frecuencia y éxito crecientes para el tratamiento del cáncer de próstata localizado, a tal punto que pronto podría convertirse en el *gold standard* para el tratamiento de esta neoplasia. El adecuado entrenamiento y el consiguiente aprendizaje de la técnica, que guarda relación con la frecuencia de presentación de casos acorde con la magnitud de la población adscrita al centro de atención, son algunos de los factores que limitan su implementación. Un procedimiento por semana y 50 procedimientos por cirujano contribuirían a un adecuado aprendizaje individual e institucional en la técnica.

Los autores de este trabajo presentan su experiencia en PRL, que se sustentó en la experiencia previa del grupo en la ejecución de otras técnicas laparoscópicas.

Material y métodos

En total, 26 pacientes con diagnóstico de adenocarcinoma de próstata localizado fueron seleccionados para PRL entre diciembre de 2002 y agosto de 2005. Los criterios de selección fueron: edad < 70 años, niveles de antígeno prostático específico (APE) < 25 ng/ml y estadio preoperatorio inferior a T2b.

La indicación de PRL se efectuó en base a la documentación preoperatoria de tumor localizado (T1c n: 10, T2a n: 8, T2b n: 8). El valor del APE fue de 9.16 ± 4.2 ng/ml y el puntaje de Gleason fue 6

± 0.8.

Tres pacientes recibían hormonoterapia adyuvante y 3 tenían antecedentes de cirugía abdominal. Todos los participantes recibieron profilaxis antibiótica y heparina de bajo peso molecular que se extendió hasta un período de 2 semanas.

La técnica quirúrgica inicial fue ligeramente modificada por los autores: se coloca al paciente en posición de Trendelenburg de no más de 18° y con las piernas en ligera flexión. Se efectúa neumoperitoneo a través de minilaparotomía periumbilical.

Se utilizó preferentemente la vía transperitoneal y en 19 pacientes se disecaron las vesículas seminales a través del saco de Douglas, pero en los otros 6 se realizó por medio de acceso transperitoneal anterior con disección de las vesículas a través del cuello vesical. En 2 pacientes con valores de APE > 15 ng/ml se efectuó linfadenectomía bilateral. Se realizó disección y preservación del cuello vesical así como del vértice prostático a fin de mantener la continencia urinaria.

El cirujano y el ayudante se colocan a cada lado del paciente y se usa un brazo articulado para sostener la óptica con la cámara. La sonda nasogástrica se retiró al finalizar la intervención quirúrgica, en tanto que el drenaje se retiró antes de las 24 horas.

En general, no hubo requerimientos posoperatorios de analgesia menor y los pacientes deambularon y probaron tolerancia oral a líquidos a partir de las 12 horas del posoperatorio. Se indicó colocación de medias elásticas, profilaxis con heparina de bajo peso molecular (40 UI, s.c.) que se mantuvo hasta 2 semanas después de la cirugía y se retiró la sonda vesical a partir del séptimo día del posoperatorio.

Los datos se expresan como media ± desvío estándar (DE). Se emplearon las pruebas de Student o de la U de Mann-Whitney. Se consideraron significativos valores de $p < 0.05$.

Resultados

La PRL se completó en 20 pacientes; en los casos en que hubo reconversión a cirugía abierta, ésta se efectuó en los primeros 10 casos. El tiempo quirúrgico fue más prolongado en los primeros 14 casos en comparación con los 6 últimos (332.14 ± 92.58 minutos vs. 236.6 ± 66.5 minutos, respectivamente, $p < 0.02$) y sangraron más los que fueron reconvertidos a cirugía abierta ($p < 0.0001$). El peso de la próstata fue de 50.69 ± 14.53 g. La linfadenectomía, efectuada en 2 pacientes, prolongó el tiempo quirúrgico 35 minutos.

Los estudios anatomopatológicos revelaron que 3 pacientes presentaban enfermedad en estadio pT2a, 10 en pT2b, 3 en pT3a y 4 en pT3b. En los 2 casos en que se efectuó linfadenectomía bilateral, el estudio anatomopatológico de los ganglios extraídos fue negativo para tumor en tanto que se encontraron márgenes positivos en 3 casos; en ellos se indicó radioterapia adyuvante y bloqueo hormonal durante los 2 años siguientes.

Tres pacientes presentaron complicaciones intraoperatorias que obligaron a la reconversión a cirugía abierta, pero 4 sujetos mostraron una de las siguientes complicaciones posoperatorias: íleo prolongado, estenosis de la anastomosis uretro-vesical, fístula rectal tardía, y atrapamiento de la sonda vesical con un punto de sutura. Un paciente falleció un año después de la PRL por un adenocarcinoma pulmonar.

El período de internación fue de 4.7 ± 3.1 días y el seguimiento de 12.4 ± 8.6 meses; el 85% de los pacientes presentaba adecuada continencia urinaria dentro de un período de seguimiento de 3 meses.

Discusión

Si bien la PRL comenzó a efectuarse en 1997, la alta tasa de mortalidad hizo que no se popularizara hasta 1998, luego de que cirujanos franceses mejoraran la técnica.

La casuística de los autores coincide con la anteriormente publicada en cuanto a que la reconversión a cirugía transvesical tiene lugar en el período inicial de la experiencia quirúrgica, como fueron aquí las 10 conversiones efectuadas tempranamente.

Un factor importante al momento de incorporar un programa de PRL es el tiempo quirúrgico, en especial porque esta intervención requiere un período considerable de aprendizaje. Este no fue un factor importante en el caso del centro de los autores pues ellos ya contaban con una vasta experiencia en otras cirugías laparoscópicas urológicas.

En general, la tasa de complicaciones intraoperatorias y posoperatorias es considerable al inicio de la experiencia pero declina invariablemente conforme se progresa en el aprendizaje. La casuística de los autores en este tópico coincide con otras publicadas previamente.

De la misma manera, la magnitud del sangrado fue mayor en quienes requirieron conversión a

cirugía convencional que en los que finalizaron con la PRL. Este hecho indicaría que el control de la hemostasia obtenida en la PRL es excelente. Las complicaciones posoperatorias se observaron en un porcentaje menor de casos que el comunicado por otros autores. Las lesiones rectales son las de mayor jerarquía, pero factibles de reparar mediante sutura laparoscópica en 2 planos.

Otro tópico a señalar es que, al igual que con la prostatectomía radical, la PRL presenta márgenes quirúrgicos positivos, aunque en este estudio su presencia fue menor a la comunicada por otros autores. Así, en un análisis de los resultados oncológicos de las PRL realizadas en 2000 por un grupo reconocido en el tema se observó una disminución estadísticamente significativa en el promedio de márgenes positivos en la PRL, en comparación con la cirugía abierta y, en general, se estima que la PRL ofrece resultados satisfactorios y comparables a este procedimiento respecto del control local de la neoplasia.

El mantenimiento de la continencia luego de la PRL es otro objetivo prioritario y, en este sentido, los autores aseguran que sus resultados son buenos y comparables a los obtenidos luego de la cirugía abierta.

Finalmente, confirman que la nueva cirugía urológica laparoscópica proporciona resultados oncológicos equivalentes a los de la cirugía clásica y brinda al paciente la posibilidad de mayor comodidad y recuperación posoperatoria y normalización de su vida laboral.

Autoevaluación de Lectura

En la experiencia de los autores, la frecuencia de incontinencia luego de la prostatectomía radical laparoscópica en los pacientes de la serie presentada fue:

- A. Más alta que la reportada en la literatura***
- B. Equivalente a la reportada en la literatura***
- C. Menor que la reportada previamente***
- D.***

Respuesta Correcta