

Colección

Trabajos Distinguidos

Serie **Oncología**

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

Volumen 23, Número 1, Marzo 2014

Dirección, Comité de expertos, Fuentes científicas 3

Artículos distinguidos

A - La relación entre la epidemiología del mesotelioma maligno y la exposición al asbesto
Corrado Magnani, SIIC 4

Informes seleccionados

Reseñas seleccionadas

1 - Matriz por Hidridación Genética Comparada y Mutaciones PIK3CA/AKT1 para Elegir Pacientes para una Terapia Específica
 Dirigida: Experiencia Clínica en 108 Pacientes con Cáncer Metastásico de Mama
Armedos M, Scott V, Andre F y col.
European Journal of Cancer 48(15):2293-2299, Oct 2012 8

2 - Melanoma de Axila en Estadio III: Patrones de Recurrencia Regional luego del Tratamiento Quirúrgico con Radioterapia Adyuvante y sin Ella
Pinkham MB, Foote MC, Burmeister BH y col.
International Journal of Radiation Oncology Biology Physics 86(4):702-708, Jul 2013 9

3 - Bevacizumab en Pacientes Mayores con Cáncer Colorrectal Avanzado o Cáncer de Mama
Aprile G, Ferrari L, Fontanella C, Puglisi F
Critical Reviews in Oncology/Hematology 87(1):41-54, Jul 2013 11

4 - Análisis del Genotipo hOGG1 como Marcador de Pronóstico de Cáncer de Vejiga con Invasión de Músculo: Nuevo Enfoque que Utiliza Pinzamiento de PCR en Tiempo Real mediante Acido Peptidonucleico
Kim EJ, Yan C, Kim WJ y col.
Urology Oncology 30(5):673-679, Sep 2012 13

5 - Mecanismos Moleculares Clave en la Invasión y la Metástasis del Cáncer de Pulmón: Reseña Completa
Perlikos F, Harrington KJ, Syrigos KN
Critical Reviews in Oncology Hematology 87(1):1-11, Jul 2013 15

6 - Resultados de un Estudio Aleatorizado Internacional en Fase III del Inhibidor de la Rapamicina de los Mamíferos, Ridaforolimus, respecto del Placebo, para el Control de los Sarcomas Metastásicos luego del Beneficio Asociado con la Quimioterapia Previa
Demetri GD, Chawla SP, Blay JY y col.
Journal of Clinical Oncology 31(19):2485-2492, Jul 2013 18

7 - Estudio Comparativo para Analizar la Supervivencia y la Seguridad de Bevacizumab, Carboplatino, Paclitaxel y de Cisplatino más Pemetrexed en Pacientes sin Antecedentes de Quimioterapia con Carcinoma Broncogénico no Escamoso Avanzado sin la Mutación EGFR
Abdel Kader Y, Le Chevallier T, El Nahas T, Sakr A
Onco Targets and Therapy 803-809, Jul 2013 20

Novedades seleccionadas

8 - Terapias Dirigidas a Blancos Moleculares Específicos en el Tratamiento del Melanoma Metastásico
Gibney G, Sondak V
Lancet Oncology 14(8):676-677, Jul 2013 22

9 - Los Efectos Adversos Provocados por el Tratamiento Podrían Predecir el Beneficio de la Terapia del Cáncer de Mama
Henry N, Stearns V
Journal of Clinical Oncology 31(18):2233-2235, Jun 2013 22

Más novedades seleccionadas 23-28
 Contacto directo 29
 Autoevaluaciones de lectura, Respuestas correctas 30

Conexiones Temáticas

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

Especialidades	Artículos, números
Anatomía Patológica	A, 1, 2, 5-9, 12-14
Atención Primaria	3, 7
Bioquímica	1
Cirugía	13
Dermatología	2, 8
Diagnóstico por Imágenes	6, 9, 11, 12
Diagnóstico por Laboratorio	1, 13
Endocrinología y Metabolismo	9
Epidemiología	A, 2, 6, 9, 11
Farmacología	3, 6-13, 14
Hematología	11
Gastroenterología	3, 12
Geriatría	3, 5, 7
Infectología	13
Inmunología	5
Medicina del Trabajo	A
Medicina Familiar	5, 7
Medicina Farmacéutica	3, 6, 7
Medicina Interna	3, 5-7, 11
Neumonología	A, 5, 7
Obstetricia y Ginecología	1, 3, 7, 9, 11, 14
Ortopedia y Traumatología	6
Pediatría	6
Salud Pública	A, 12
Toxicología	A
Urología	4, 10





Sociedad Iberoamericana
de Información Científica

Rafael Bernal Castro
Presidente

Rosa María Hermitte
Directora
Programa SIIC de Educación
Médica Continuada (PEMC-SIIC)

Consejo Superior (PEMC-SIIC)

Eliás N. Abdala, Miguel Allevato, Arturo Arrighi, Michel Batlouni, Pablo Bazerque, Alfredo Buzzi¹, Rafael Castro del Olmo, Marcelo Corti, Carlos Crespo, Reinaldo Chacón, Juan C. Chachques, Blanca Diez, Bernardo Dosoretz, Ricardo Drut, Juan Enrique Duhart, Miguel Falasco, Germán Falke, Juan Gagliardi, J.G. de la Garza, Estela Giménez, Vicente Gutiérrez Maxwell, Alfredo Hirschon Prado, Rafael Hurtado, León Jaimovich, Miguel A. Largaña, Antonio Lorusso, Néstor P. Marchant, Olindo Martino, Carlos Mautalén, Pablo Mazure¹, José María Méndez Ribas, Alberto Monchablón Espinoza, Oscar Morelli, Amelia Musacchio de Zan, Roberto Nicholson, Domingo Palmero, Omar J. Palmieri, Rodolfo Sergio Pasqualini, Eduardo Pro, María Esther Río de Gómez del Río, Guillermo Roccatagliata, Gonzalo Rubio, Ariel Sánchez, Amado Saúl, Elsa Segura, Fernando Silberman, Artun Tchoulajman, Norberto Terragno, Roberto Tozzini, Marcelo Trivi, Máximo Valentínuzzi, Eduardo Vega, Alberto M. Woscoff, Roberto Yunes, Ezio Zuffardi.

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

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

SIIC Chile: Oficinas Científicas Santiago,
Directora: Dra. Perla David Galvéz
Facultad de Medicina, Universidad de Chile. Padre
Mariano N° 10 Dpto. 204, Providencia (750-0026)

Director: Marcos Gastón Duffau Toro
Facultad de Medicina, Universidad de Chile.
Simón Bolívar 3127 Depto. 501, Ñuñoa (777-0236)

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

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

SIIC España: Oficina Científica Barcelona,
Director: Dr. Ignacio Balaguer Vintrolá
Pi i Margall 19, 08024

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

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


Información adicional en
www.siic.salud.com


Artículo completo en
www.siic.info

Colección Trabajos Distinguidos

Serie Oncología

Código Respuesta Rápida
(Quick Response Code, QR)



www.trabajosdistinguidos.com/trabdis.php

Director Científico

Daniel Lewi

Comité de expertos

(en actualización)

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

Fuentes científicas

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

Las normas de divulgación biomédica acotan las posibilidades de comunicación de los investigadores o los someten a rígidos esquemas editoriales que, en oportunidades, limitan la redacción y, en consecuencia, la posterior comprensión de los lectores. SIIC invita a renombrados médicos del mundo para que relaten sus investigaciones de manera didáctica y amena. Las estrictas supervisiones científicas y literarias a que son sometidos los Artículos distinguidos aseguran documentos de calidad, en temas de importancia estratégica.

A - La relación entre la epidemiología del mesotelioma maligno y la exposición al asbesto

Relationship between mesothelioma epidemiology and asbestos exposure

“Se describe una actualización del vínculo entre la exposición a los asbestos y sustancias similares con el riesgo de mesotelioma maligno, en términos epidemiológicos, fisiopatológicos y de la medicina del trabajo, a partir de las conclusiones de la Segunda Conferencia Italiana de Consenso sobre Mesotelioma.”

(especial para SIIC © Derechos reservados)

Entrevista exclusiva a

Corrado Magnani

University of Eastern Piedmont, Novara, Italia

Acceda a este artículo en siicsalud	
	Código Respuesta Rápida (Quick Response Code, QR)
	 + Especialidades médicas relacionadas, producción bibliográfica y referencias profesionales del autor, autoevaluación.

Novara, Italia (especial para SIIC)

SIIC: La prevalencia de mesotelioma maligno ha experimentado una tendencia creciente en las últimas décadas. ¿Cuáles son las principales razones de esta variación en la epidemiología?

CM: La epidemiología del mesotelioma maligno se relaciona estrechamente con la exposición al asbesto: hemos observado cambios acentuados en la incidencia de mesotelioma maligno tanto en el tiempo (con una tendencia paralela a la de la utilización de asbesto) como en términos geográficos, con picos de incidencia en las comunidades que experimentan exposición a esta sustancia.

El asbesto se utiliza en diversas industrias; se reconoce este producto como un importante factor de riesgo de mesotelioma maligno. ¿Podría describir brevemente las características de la exposición al asbesto?

Para empezar, recordemos que la palabra “asbesto” agrupa diversos minerales fibrosos, de los cuales cuatro tipos se emplean a nivel industrial: la crisolita, la crocidolita,

la amosita y, en forma muy limitada, la tremolita. La crocidolita, la amosita y la tremolita pertenecen al grupo de los anfíboles.

Los asbestos se han utilizado en forma generalizada en la industria. En un artículo citado en la Segunda Conferencia Italiana de Consenso sobre Mesotelioma, en relación con los efectos carcinógenos de la exposición a los asbestos, se han señalado alrededor de tres mil usos diferentes. Sin embargo, esta gran cantidad puede agruparse en un número mucho más reducido de categorías. Los asbestos fueron utilizados (en numerosos países, aún se emplean) especialmente, pero no de modo exclusivo, en protección contra el fuego, en forma de vestimenta; para aislamiento térmico de calderas, agua caliente, conductos de vapor y estructuras similares; como protección contra el fuego de estructuras de acero, muy a menudo mediante fibras aerosolizadas de asbesto; en la producción de frenos y embragues; como cementos de refuerzo y resinas (sobre todo en los asbestos cementados, pero también para reforzar materiales elaborados con resinas), y como relleno de pinturas, yesos, etcétera. Existen otros usos posibles, pero los mencionados son los más comunes. Además, debemos recordar que la vena del mineral de asbesto (serpentininas) se utiliza también como balasto de caminos y vías férreas, dado que es un material fuerte y de bajo costo. La producción de asbestos cementados ha sido la industria que ha utilizado la mayor proporción de asbestos; el tipo de asbesto empleado depende del producto: en nuestra experiencia, los anfíboles constituían hasta el 30% de los asbestos utilizados en los acueductos de alta presión y, en general, los asbestos representan cerca del 10% del peso seco de los materiales cementados.

En la actualidad, sólo se extrae y se utiliza crisolita. El uso industrial de anfíboles está prohibido en todas partes, según mis conocimientos, pero aún permanecen en viejos barcos y plantas industriales y representan un ver-

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

dadero peligro, en particular durante el mantenimiento o el decomisado. Además, estos productos son una fuente importante de contaminación ambiental por asbestos y el decomisado es muy costoso. Por lo tanto, es común el vertido ilegal de materiales antiguos con alto contenido de asbestos, en especial en los países con recursos económicos limitados. Estos conceptos se aplican también para los asbestos cementados, muy comunes en entornos urbanos o agrícolas y considerados una fuente relevante de contaminación por asbestos.

La información epidemiológica de los estudios actuales aún demuestra un acentuado incremento del riesgo de mesotelioma maligno para los sujetos expuestos en períodos recientes, lo que confirma la dificultad de mantener la exposición bajo control. Los reclamos acerca del uso seguro de los asbestos se contraponen con la observación del mayor riesgo de mesotelioma maligno tras la exposición ambiental a estas sustancias y la imposibilidad de decomisado correcto de la totalidad o la mayoría de estos productos, con especial énfasis en los asbestos cementados. No existen alternativas a la prohibición de estas sustancias para la prevención exitosa de los trabajadores y la población general. La prohibición de los asbestos es la única medida eficaz para prevenir el mesotelioma maligno.

¿Pueden los asbestos naturales y los minerales similares al asbesto asociarse con el mesotelioma maligno en los seres humanos?

Se ha confirmado que la inhalación de las fibras de asbestos y de algunos minerales similares al asbesto (como la erionita, una fibra mineral natural) se asocia con riesgo de cáncer en los seres humanos. El mesotelioma maligno recibe en la actualidad una gran atención, pero no representa la única neoplasia vinculada con los asbestos: el cáncer de pulmón se correlaciona en forma indudable con la exposición a estas sustancias y el número de casos de la enfermedad atribuible a los asbestos es al menos tan grande como la cantidad de casos de mesotelioma maligno. Otras neoplasias asociadas en forma indiscutible con la exposición al asbesto incluyen el cáncer de laringe y el cáncer de ovario. Se describe una probable asociación de la exposición con neoplasias gástricas e intestinales (monografía 100C de la *International Agency for Research on Cancer* [IARC]).

En algunos estudios se ha observado la aparición de mesotelioma maligno tras la exposición a materiales similares al asbesto que se encuentran presentes en el medio ambiente (Capadocia, en Turquía; Libby, en los Estados Unidos; Biancavilla, en Italia).

Se ha identificado la biopersistencia y la depuración de distintas fibras de asbestos. ¿Cree que esas diferencias pueden desempeñar un papel en la aparición de mesotelioma maligno?

Los anfíboles tienen una mayor persistencia pulmonar en los seres humanos, debido a su prolongada durabilidad. La crisolita se elimina de forma mucho más rápida. Estos tipos de fibra tienen diferente potencial carcinogénico para el mesotelioma maligno, el cual es muy superior para los anfíboles y más reducido para la crisolita. De todos modos, el riesgo de mesotelioma maligno se incrementa también en aquellos trabajadores expuestos sólo a la crisolita y probablemente también en la población general expuesta a nivel ambiental. La IARC considera todas las formas de asbestos como carcinógenos para los seres humanos.

Tanto las fibras minerales artificiales como los nanomateriales con alta relación de aspecto comparten algunas similitudes con los asbestos. De acuerdo con sus conocimientos, ¿estas sustancias se relacionan con el mesotelioma maligno?

Las fibras minerales artificiales (vidrio, fibra de vidrio) tienen algunas propiedades dimensionales semejantes a las de los asbestos y, por lo tanto, pueden considerarse como asbestiformes. Sin embargo, en general no se asocian con riesgo de carcinogénesis. Los efectos de las fibras minerales artificiales más modernas (basadas en el carbono o en cerámica) no han sido estudiadas de forma suficiente para definir su potencial carcinógeno.

Se han elaborado y producido varios tipos de fibras minerales artificiales como sustitutos de los asbestos. Tras la exposición a las fibras de cerámica, se ha informado mesotelioma maligno en animales de laboratorio, aunque esta asociación no se describió en estudios epidemiológicos. La incidencia de mesotelioma maligno se incrementó en ratas después de la administración por vía peritoneal de fibras minerales. No se ha descrito la aparición de mesotelioma maligno tras la exposición a la fibra de vidrio, tanto en animales como en estudios epidemiológicos.

En ensayos experimentales con animales se demostró la aparición de mesotelioma maligno tras la exposición en el aire a hebras de titanato de potasio y tras la inyección intrapleural de hebras de carburo de silicio.

En relación con los nanomateriales con alta relación de aspecto, se ha informado similitud entre los asbestos y los nanotúbulos de carbono, pero los datos de los estudios experimentales son contradictorios.

¿Cuáles son los principales mecanismos de la carcinogénesis de los asbestos?

Los efectos tóxicos de las fibras de asbestos se relacionan con sus dimensiones y con las propiedades de su superficie. Se ha demostrado tempranamente, en estudios experimentales, que las fibras de más de 5 µm de longitud y con menos de 0.1 µm de grosor tienen el mayor potencial para provocar mesotelioma maligno; de acuerdo con los primeros estudios de Stanton, las medidas relevantes eran una longitud mayor de 8 µm y un diámetro inferior a 0.25 µm. Sin embargo, se han observado fibras muy cortas en muestras pulmonares y pleurales, por lo que no puede excluirse la participación de las fibras menores de 5 µm.

La actividad de la superficie de las fibras depende de la estructura cristalina, la composición química, el origen del mineral y los contaminantes iónicos metálicos mal coordinados. Los iones de hierro constituyen un componente catalítico para la generación de radicales libres y especies reactivas del oxígeno (ROS).

Los macrófagos alveolares pueden fagocitar las fibras menores de 14 a 25 µm (equivalente al diámetro de los macrófagos), pero son dañados por las fibras de mayor longitud (fagocitosis frustrada), con eventual muerte celular y liberación de citoquinas proinflamatorias y ROS. La activación de los macrófagos alveolares desencadena la liberación continua de ROS y de especies reactivas del nitrógeno (RNS), que provocan mutaciones y ruptura y oxidación de las cadenas de ácido desoxirribonucleico (ADN). Las fibras de asbesto interfieren en forma mecánica con el huso mitótico, lo que causa aneuploidía y poliploidía. La inflamación persistente y el estrés oxidativo crónico se han asociado con la activación de señales de transducción intracelular, inhibición de la apoptosis y es-

timulación de la proliferación celular. Las ROS y las RNS provocan también lesión tisular y alteraciones genéticas.

En forma global, los procesos y anomalías que favorecen la aparición del mesotelioma maligno tras las interacciones entre las fibras de asbesto y los macrófagos y otras células blanco se resume del siguiente modo: microambiente con inflamación persistente y estrés oxidativo crónico; alteraciones genotóxicas directas e indirectas; anomalías cromosómicas y epigenéticas. Estas alteraciones motivan activación de vías de regulación del ciclo celular, inactivación de genes oncosupresores, resistencia a la apoptosis, inestabilidad adquirida del genoma y neoangiogénesis.

En algunos estudios se ha sugerido que ciertos factores ambientales (virus, radiación) e individuales se relacionan con el mesotelioma maligno. ¿Cuál es la relevancia epidemiológica de estas variables?

En los estudios de cohortes con sujetos expuestos a dióxido de torio o bajo tratamiento radiante se demostró un mayor riesgo de mesotelioma maligno, tanto pleural como peritoneal, en forma dependiente de la región corporal tratada. La exposición a la radiación ionizante o al dióxido de torio explica una mínima proporción (1.7% a 4.7%) de los casos de mesotelioma maligno que se registran anualmente en Italia.

En relación con los virus, las investigaciones recientes ya no fundamentan la hipótesis de una asociación causal con la infección por el virus SV40.

¿Podría describir la vigilancia epidemiológica del mesotelioma maligno en Italia?

En Italia se encuentra activo un sistema de vigilancia epidemiológica y de registro de los casos de mesotelioma maligno. La notificación de la enfermedad es obligatoria. La vigilancia se organiza en unidades regionales operativas (destinadas al registro de los casos de mesotelioma maligno y de la información acerca de la exposición) y en el Registro Nacional de Mesotelioma (ReNaM), cuyo objetivo es la coordinación y el análisis de los datos. El ReNaM se localiza en *L'Istituto Nazionale per l'Assicurazione contro gli Infortuni sul Lavoro e le Malattie Professionali* (INAIL). El cuarto informe ha sido publicado y se encuentra disponible de forma gratuita; presenta, en especial, datos por cada región y tipo de exposición [<http://www.ispesl.it/renam/Report.asp>]. Los resultados específicos también se presentaron en la bibliografía científica.

Un elemento relevante de la organización de la vigilancia epidemiológica del mesotelioma maligno es la necesidad de recolectar información precisa sobre la exposición. Los procedimientos del ReNaM incluyen las entrevistas personales como la principal fuente de datos; por consiguiente, la notificación temprana de los casos es de gran importancia.

Los principales determinantes de la supervivencia en los pacientes con mesotelioma maligno son el tipo histológico y el estadio al momento del diagnóstico. ¿Qué estrategias podrían mejorar la baja tasa de supervivencia de estos enfermos?

Mi competencia se relaciona más con el campo de la epidemiología que con el área clínica. Entonces, respon-

deré sólo en términos generales y les sugiero referirse al informe completo de la Segunda Conferencia Italiana de Consenso sobre Mesotelioma (Pinto y col. *Cancer Treat Rev* 39:328-39, 2013). En síntesis, el esquema actual de quimioterapia consiste en protocolos que incluyen derivados del platino junto con pemetrexed o raltitrexed (4 a 6 ciclos), que se indican en la forma más temprana posible a partir del diagnóstico. La asociación de gemcitabina y carboplatino también se ha asociado con resultados similares, pero no se dispone de estudios aleatorizados y controlados de comparación con el pemetrexed.

En relación con la cirugía, se encuentra en revisión la indicación de pleuroneumectomía, debido a sus efectos adversos y a los resultados limitados. La asociación de quimioterapia, cirugía y radioterapia (tratamiento trimodal) requiere la evaluación por un equipo multidisciplinario. De todos modos, el pronóstico es malo, independientemente de la terapia.

La investigación actual y reciente se dirige a la evaluación de tratamientos moleculares dirigidos. Sin embargo, los resultados son limitados. Muchos fármacos que demuestran actividad en modelos preclínicos no son activos en pacientes con mesotelioma maligno. Entre los ejemplos recientes se citan los inhibidores de la tirosina quinasa del receptor del factor de crecimiento epidérmico, como el gefitinib o el erlotinib, y el inhibidor del factor de crecimiento derivado de plaquetas imatinib.

Se ha discutido que la dosis acumulativa podría constituir un parámetro inadecuado y que sólo debería emplearse cuando los datos sobre la dosis y el tiempo no están disponibles. ¿Cuál es su opinión?

El mesotelioma maligno es dependiente de la dosis, esto quiere decir que la incidencia se incrementa con el aumento de la dosis. La separación de los dos componentes de la dosis (intensidad y duración) brinda información adicional, pero agrega complejidad al análisis estadístico, dado que la intensidad varía con el tiempo. La dosis acumulativa fue concebida en toxicología como una síntesis de la exposición a un tóxico y se considera una medida estandarizada de esa exposición. Resulta particularmente apropiada para aquellas sustancias que se acumulan en el organismo con depuración lenta, como ocurre con los asbestos. La opinión contra el uso de las dosis acumulativas se originó en uno de los miembros de nuestro panel, pero el resto de los expertos no coincidió. En general, la dosis acumulativa es el parámetro convencional para cuantificar la exposición y se utiliza en la mayoría de los estudios con datos confiables acerca de su intensidad y duración.

Los ensayos clínicos acerca de la pesquisa de cáncer de pulmón en sujetos fumadores mediante tomografía computarizada (TC) han obtenido resultados promisorios. ¿Considera que esas conclusiones podrían extrapolarse a la exposición a los asbestos? ¿Por qué?

Nuestro equipo de investigadores y otros grupos en Italia hemos remitido en forma conjunta un proyecto de investigación al Consejo Nacional de Investigación Médica para evaluar la TC y a los indicadores bioquímicos para la detección temprana del cáncer de pulmón en trabajadores expuestos al asbesto. Creemos que esta técnica ofrecerá una adecuada anticipación del diagnóstico y una mejoría en la tasa de mortalidad. En relación con el mesotelioma, debe equilibrarse la aplicación de las técnicas de diagnóstico precoz (que son factibles) con la capacidad de curación, que es aún muy limitada.

Como conclusión, ¿cuáles son sus principales recomendaciones para la práctica clínica?

Siempre debe sospecharse exposición a los asbestos en los casos de mesotelioma maligno. La exposición ocupacional es la más probable, pero la exposición de otro origen debe investigarse de forma exhaustiva, en especial cuando el contacto laboral con estas sustancias es improbable. Es importante considerar la contribución de productos asbestiformes o de otros materiales fibrosos.

El control seguro de la exposición a los asbestos es aún muy difícil (y eventualmente imposible) en el entorno la-

boral; esta estrategia fracasa de forma inevitable ante el uso de estos productos y, en especial, ante la utilización de los asbestos cementados, que constituyen la modalidad más común.

La prevención es la mejor herramienta contra el mesotelioma maligno, ya que poco puede hacerse en relación con el diagnóstico y el tratamiento. Se destaca que la prevención significa la prohibición del uso de asbestos, la cual representa la única garantía contra esta sustancia que permanece en el ambiente y expone no sólo a los trabajadores, sino a la población general. Este concepto se aplica a todos los tipos de asbestos.

Autoevaluación del artículo

¿Cuál de estas neoplasias parece vincularse con la exposición laboral o ambiental a los asbestos?

A: El cáncer de pulmón; B: El cáncer de laringe; C: El carcinoma ovárico; D: Todas son correctas.

Verifique su respuesta en www.siicsalud.com/dato/evaluaciones.php/137511

Cómo citar este artículo

Magnani C. La relación entre la epidemiología del mesotelioma maligno y la exposición al asbesto. Trabajos Distinguidos Oncología 23 (2014) 4-7.

How to cite this article

Magnani C. Relationship between mesothelioma epidemiology and asbestos exposure. Trabajos Distinguidos Oncología 23 (2014) 4-7.

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

1 - Matriz por Hibridación Genética Comparada y Mutaciones PIK3CA/AKT1 para Elegir Pacientes para una Terapia Específica Dirigida: Experiencia Clínica en 108 Pacientes con Cáncer Metastásico de Mama

Arnedos M, Scott V, Andre F y colaboradores

Institut Gustave Roussy, Villejuif y otros centros participantes; Francia

[Array CGH and PIK3CA/AKT1 Mutations to Drive Patients to Specific Targeted Agents: A Clinical Experience in 108 Patients with Metastatic Breast Cancer]

European Journal of Cancer 48(15):2293-2299, Oct 2012

La hibridación genética comparada es un recurso factible en el contexto de la práctica cotidiana, en forma independiente de la matriz elegida; en combinación con la pesquisa de mutaciones relevantes, este método permitiría seleccionar las pacientes para la indicación de tratamientos antitumorales específicos.

Si bien se han diseñado numerosos fármacos promisorios para el tratamiento del cáncer de mama metastásico, la mayor parte de estos productos no han mejorado el pronóstico de forma significativa. Entre las causas de este fracaso se destaca la inadecuada selección de las pacientes sobre la base de biomarcadores predictivos. Se advierte, sin embargo, que la elección muy rigurosa de marcadores reduciría en forma acentuada la población necesaria para realizar un ensayo aleatorizado convencional. En el marco de los avances científicos se han reconocido ciertas alteraciones moleculares que se asocian tanto con la aparición del cáncer como con la progresión a las metástasis. Cada muestra de tejido neoplásico podría caracterizarse por un patrón específico de alteraciones moleculares que podría dar lugar a un tratamiento individualizado de la enfermedad. Los recursos técnicos actuales facilitan la cuantificación de la expresión genética y el recuento de las anomalías y mutaciones a nivel del genoma completo. Sobre la base de esta información, se estima que la aplicación de estas herramientas permitiría identificar las alteraciones moleculares específicas para orientar el tratamiento oncológico de cada paciente en particular.

En el presente análisis se describe un estudio efectuado en pacientes con cáncer de mama metastásico para definir la factibilidad de la aplicación de estos recursos técnicos y su utilidad para la implementación de tratamientos dirigidos.

Pacientes y métodos

Participaron del ensayo mujeres con cáncer de mama metastásico, no se establecieron criterios específicos de

exclusión debido a que el objetivo principal consistió en determinar la factibilidad de aplicar recursos técnicos avanzados en la práctica clínica.

Las muestras de tejido neoplásico correspondieron tanto al tumor primario como a lesiones metastásicas. Se reunieron datos relacionados con el tratamiento indicado, la eventual participación en ensayos clínicos, el uso de terapias moleculares dirigidas, la tasa de respuesta a la terapia y el grado tumoral. Mediante inmunohistoquímica se determinó la presencia de receptores para estrógenos y del receptor del factor de crecimiento epidérmico humano tipo 2 (HER2).

Se llevó a cabo la extracción de ADN, con análisis de hibridación genética comparada (HGC) y con codificación de las secuencias completas de los exones, con especial énfasis en las mutaciones oncogénicas frecuentes de los exones 9 y 20 del gen *PIK3CA* y el exón 4 del gen *AKT1*.

Los datos obtenidos se procesaron mediante un software específico para HGC; el informe logrado incluyó una evaluación de control calidad, un perfil general, las áreas genómicas con alteraciones genéticas y una lista global de las sondas situadas en el área de interés (amplificación, ganancias, pérdidas de material genético). Estos resultados se remitieron a los clínicos, quienes intentaron reconocer alteraciones que podrían considerarse objetivos terapéuticos en función de la amplificación o delección de genes según un umbral específico, el hallazgo de un gen previamente relacionado con oncogénesis o la localización de vías hacia las cuales se dirigían nuevos fármacos en desarrollo.

Resultados

Se incluyeron 108 pacientes, con una mediana de edad de 50 años al momento del diagnóstico. La prevalencia de metástasis viscerales y óseas se estimó en 53% y 18%, en orden respectivo. La mayor parte de los tumores tenía receptores hormonales positivos (73%), mientras que el 19% de los casos correspondió a neoplasias sin receptores hormonales o HER2.

El 77% de las muestras se consideró de excelente calidad para la realización de pruebas de HGC; el principal factor asociado con esta variable fue el tipo de muestra, ya que el 92% de los tejidos congelados se definió como de excelente calidad, en comparación con el 21% de las muestras fijadas en parafina.

Para establecer el umbral para la amplificación de los preparados obtenidos mediante biopsias se comparó la amplitud de señalización entre la aspiración con aguja fina y las biopsias convencionales. Mediante esta estrategia, el umbral se definió en 0.89.

En este contexto, por medio de la aplicación de HGC, se reconocieron alteraciones genéticas con potencial implicancia terapéutica en los genes *PIK3CA/AKT1* en el 50% de las pacientes. Asimismo, en el 38% de las participantes (n = 41) se verificaron anomalías en el recuento de copias que podrían modificar la decisión terapéutica. La alteración más frecuente consistió en la amplificación del gen del factor de crecimiento de los fibroblastos (*FGFR1*), sucedida de la amplificación de *PIK3CB* (n = 4). Si bien esta técnica de análisis genético permitió el reconocimiento de la amplificación del gen *TOP2A* (n = 7), esta información no afectaría la elección de la terapia.

Sobre la base de los resultados logrados, en el 16% de las pacientes (n = 17) se indicó tratamiento oncológico fundamentado en el perfil molecular. En las 37 participantes restantes no se aplicó esta estrategia en virtud de la ausencia de progresión de la enfermedad (38%) o, por el contrario, ante el rápido avance del cáncer de mama metastásico (19%). En el 21% de los casos no se dispuso de terapia dirigida para las alteraciones moleculares identificadas. Los tratamientos indicados incluyeron inhibidores del *FGFR1*, antagonistas del *HER2*, inhibidores del factor de crecimiento del endotelio vascular e inhibidores de la vía *AKR/mTOR*, entre otros. Se demostró beneficio clínico (definido por una reducción tumoral no menor del 30%), estabilización de la enfermedad o ambos, en 9 de los 18 tratamientos administrados (una de las mujeres fue tratada en 2 ocasiones).

Con el objetivo de validar los resultados de la amplificación génica por HGC se compararon los resultados de detección de *HER2* logrados con este método con aquellos obtenidos por medio de hibridación *in situ* o inmunohistoquímica. Se demostró una precisión del 97% para la totalidad de la cohorte, que ascendió al 100% cuando se consideraron las muestras con más del 50% de contenido en células neoplásicas.

Discusión y conclusiones

Se ha demostrado la eficacia de distintos fármacos dirigidos contra alteraciones oncogénicas específicas, entre las que se encuentran los antagonistas del *HER2* (trastuzumab, lapatinib) en pacientes con carcinoma mamario *HER2* positivo. Asimismo, el descubrimiento del oncogén de fusión *EML4-ALK* ha permitido la administración de inhibidores de *ALK*, como el crizotinib, en un subgrupo de pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas. Sin embargo, se admite la ausencia de consensos para definir la estrategia más adecuada de pesquisa molecular en los ensayos clínicos, si bien se ha sugerido que las nuevas tecnologías podrían constituir la mejor modalidad para este objetivo.

En este análisis se evaluó la utilidad de una matriz de HGC combinada con la identificación de mutaciones en los genes *PIK3CA* y *AKT1*. La elección de la HGC se fundamentó en la gran variedad de alteraciones en el recuento de copias que caracteriza a los tumores mamaros. La asociación de la HGC y el análisis

de mutaciones permitieron identificar alteraciones genéticas como objetivos de tratamientos dirigidos en el 50% de las participantes.

En general, los hallazgos logrados permitieron postular que la combinación de estas técnicas podría constituir una herramienta eficaz para el enriquecimiento de los ensayos clínicos en pacientes con alteraciones específicas. En la mitad de los 18 tratamientos dirigidos contra las alteraciones moleculares se confirmaron signos de actividad terapéutica, aunque la cantidad de pacientes fue muy reducida para establecer la eficacia clínica. Para reducir las limitaciones inherentes a la exclusión de algunas mutaciones de este método de pesquisa, algunos grupos de investigadores han comenzado a aplicar técnicas de secuenciación de nueva generación, como aquellas que se emplean en el estudio en curso *Screening Approach For Individualized Regimen* (SAFIR01).

De este modo, los investigadores concluyen que la HGC es un recurso factible en el contexto de la práctica cotidiana, en forma independiente de la matriz elegida; en combinación con la pesquisa de mutaciones relevantes, este método permitiría seleccionar a las pacientes para la indicación de tratamientos antitumorales específicos.

 Información adicional en www.siicsalud.com/dato/fresic.php/133809

2 - Melanoma de Axila en Estadio III: Patrones de Recurrencia Regional luego del Tratamiento Quirúrgico con Radioterapia Adyuvante y sin Ella

Pinkham MB, Foote MC, Burmeister BH y colaboradores

Princess Alexandra Hospital y otros centros participantes; Brisbane, Australia

[Stage III Melanoma in the Axilla: Patterns of Regional Recurrence after Surgery with and without Adjuvant Radiation Therapy]

International Journal of Radiation Oncology Biology Physics 86(4):702-708, Jul 2013

Los pacientes con melanoma axilar en estadio III que reciben radioterapia como tratamiento adyuvante y presentan recurrencias regionales suelen tener compromiso del área adyacente a la axila. La optimización del volumen del área a irradiar permitiría obtener mejores resultados en este grupo.

La incidencia de melanoma se encuentra en aumento, tanto en los EE.UU. como en Australia. El estadio III de la enfermedad, correspondiente a la recurrencia regional ganglionar, se asocia con menor supervivencia y considerable morbilidad. El tratamiento local de elección consiste en la linfadenectomía regional, a la cual se le puede asociar la radioterapia adyuvante en aquellos pacientes que presentan características clínico patológicas asociadas con mayor riesgo de recurrencia. Más del 50% de los sujetos con melanoma en estadio III fallecen debido a enfermedad metastásica dentro de los 5 años del diagnóstico.

Un ensayo aleatorizado reciente, de fase III, halló que la radioterapia adyuvante, realizada con 48 Gy en 20 fracciones a lo largo de 4 semanas, luego de la resección ganglionar cervical, axilar o ilioinguinal, permitía un mejor control regional de la enfermedad en los pacientes con riesgo elevado de recurrencia regional. La localización axilar fue la más frecuentemente involucrada. La radioterapia realizada en dicha área anatómica involucró a los niveles axilares I, II y III y a la región de la fosa supraclavicular (FSC).

En la actualidad no existen normativas para la radioterapia adyuvante en el melanoma axilar que delimiten con precisión el área a ser irradiada en este tipo de procedimientos. Según los investigadores, esta clase de directrices resultaría altamente favorable, tanto para mejorar la calidad terapéutica como para permitir realizar comparaciones entre pacientes, centros de atención y ensayos clínicos.

El objetivo del presente estudio fue describir la distribución anatómica de la recurrencia regional de la enfermedad, luego de los tratamientos con intención curativa, en pacientes con melanoma axilar en estadio III. Asimismo, la información aportada podría ser de utilidad para la elaboración de normas para la radioterapia del melanoma de axila.

Materiales y métodos

La población en estudio estuvo conformada por pacientes sometidos a un procedimiento de vaciamiento ganglionar axilar entre julio de 1992 y julio de 2012, con un período de seguimiento mínimo de 6 meses, a menos que la recurrencia ganglionar se produjera antes. Se ofreció radioterapia adyuvante a todos los pacientes con riesgo elevado de recurrencia regional. Entre ellos se encontraron aquellos con 2 ganglios o más afectados, un ganglio o más de más de 4 centímetros de diámetro o compromiso ganglionar con extensión extracapsular. Algunos de los pacientes recibieron también tratamiento sistémico adyuvante. Luego del tratamiento los participantes fueron seguidos durante los primeros 2 años, en evaluaciones trimestrales. Durante los 3 años siguientes se efectuaron evaluaciones semestrales y, finalmente, se llevaron a cabo controles anuales por hasta 10 años.

El área a irradiar incluyó a la axila y la FSC en la totalidad de los pacientes. La dosis utilizada fue de 48 Gy en 20 fracciones durante 4 semanas.

Las recurrencias regionales fueron clasificadas como locales, adyacentes o ambas. Las recurrencias adyacentes se definieron como aquellas que asentaban fuera de la axila, pero en un radio de 10 cm alrededor de ésta. Tanto los procesos locales como los adyacentes se subdividieron en nodal o tejido subcutáneo profundo, dérmico o en cicatriz.

Los pacientes con enfermedad concomitante a distancia no fueron excluidos, en tanto la enfermedad

por diseminación hematógona y linfática pueden aparecer de forma simultánea.

Resultados

El presente ensayo incluyó a 277 pacientes con antecedente quirúrgico de linfadenectomía para el tratamiento del melanoma axilar en estadio III. De ellos, 121 sujetos recibieron radioterapia adyuvante con dosis de 48 Gy en 20 fracciones (con excepción de 3 casos). En los 156 pacientes restantes no se efectuó radioterapia adyuvante. De éstos, 56 individuos recibieron tratamiento adyuvante sistémico. En total, se produjeron 43 casos de recurrencia regional de la enfermedad, 6 de los cuales fueron excluidos debido a la falta de información para identificar con precisión la localización de las recurrencias.

El tiempo promedio de seguimiento para la población total fue de 23 meses. El tiempo promedio transcurrido hasta la aparición de las recurrencias regionales fue de 6 meses, con una supervivencia promedio de 56 meses.

De los 121 individuos sometidos a radioterapia adyuvante, 17 presentaron recurrencia regional. De éstas, 6 fueron locales, 6 fueron adyacentes y 5 incluyeron ambas localizaciones. Entre los 156 pacientes que no realizaron radioterapia, 20 (13%) presentaron recurrencia regional: 10 fueron locales, 6 adyacentes y 4, de ambas localizaciones.

La incidencia de recurrencia ganglionar local fue significativamente menor en el grupo sometido a radioterapia respecto aquel que no la recibió. Por el contrario, los sujetos sometidos a radioterapia mostraron mayor recurrencia en las adyacencias que los pacientes que no la recibieron. El compromiso linfático del tejido adyacente a la axila abarcó, casi exclusivamente, a la dermis, con un menor compromiso ganglionar.

Se identificaron 23 pacientes con características clínicas patológicas de alto riesgo de recurrencia. El 48% de éstos (11 casos) presentó recurrencia regional (10 intraaxilares y una, adyacente).

Se realizaron diversas observaciones a partir del análisis cualitativo de la población en estudio. De los 21 casos de recurrencia correspondientes al área adyacente a la axila, 18 (86%) provinieron de localizaciones primarias torácicas o desconocidas y un 90% se alojó a nivel intradérmico. La localización más frecuente entre las recurrencias adyacentes a la axila fue la pared anterolateral del tórax (38%). Diez pacientes presentaron recurrencias en el nivel 3 de la axila o en la FSC, todas provenientes de localizaciones primarias torácicas o desconocidas. Entre los 55 pacientes con localizaciones primarias en el brazo, 4 presentaron recurrencias; cuando éstas fueron locales, abarcaron los niveles 1 o 2 de la axila, pero nunca el nivel 3 o la FSC. Las recurrencias locales ubicadas a nivel intradérmico o dentro del tejido cicatrizal se presentaron en 10 casos y se encontraron asociadas con la extensión extracapsular. Además, en 19 de 29 casos de extensión extracapsular, la recurrencia regional asentó fuera de la dermis o del tejido cicatrizal. Cinco pacientes sometidos a radioterapia adyuvante presentaron recurrencias a

nivel de la cicatriz; en todos los casos, se aplicó en ésta un relleno con cera (*wax bolus*) durante el tratamiento. Cinco pacientes tratados sin la aplicación de relleno con cera en la cicatriz presentaron recurrencia regional sin compromiso del tejido cicatrizal.

Discusión

En pacientes con melanoma axilar en estadio III y características clínico patológicas asociadas con alto riesgo de recurrencia se observó que la radioterapia adyuvante mejoró el control regional de la enfermedad en un 30% a los 5 años, pero no se relacionó con mayor supervivencia. Esto se debe a que dichas características de riesgo resultan predictivas también para la aparición de enfermedad a distancia. La optimización del control regional de la enfermedad continúa siendo un objetivo importante en un gran número de pacientes; la optimización del volumen y el área a ser irradiados es, por lo tanto, un objetivo deseable.

El patrón de recurrencia regional difiere entre quienes reciben radioterapia adyuvante y aquellos que no. Los primeros presentan menor riesgo de recurrencia ganglionar local, con mayor riesgo de compromiso del área adyacente. Sobre el total de 277 pacientes incluidos en el presente trabajo, 16 tuvieron recurrencias localizadas; 12 en las adyacencias y 9 en ambas.

La información obtenida no logró demostrar que la utilización del relleno con cera redujera las tasas de recurrencia a nivel dérmico; esto podría deberse a que los pliegues cutáneos en varios de estos pacientes anulan el efecto de la cera.

Según señalan los autores, las debilidades del estudio fueron su carácter retrospectivo y que los pacientes fueron seleccionados de una única institución. Si bien la cohorte utilizada en el ensayo fue de considerable magnitud en relación con otros estudios sobre el tema, el número de pacientes sigue siendo pequeño debido a que las recurrencias regionales son un evento clínico de baja frecuencia. Se desconoce el efecto de la terapia adyuvante con interferón y agentes inmunomoduladores en el control regional de la enfermedad axilar.

Sobre la base de los hallazgos obtenidos en el presente trabajo, podría resultar de utilidad determinar un volumen optimizado y personalizado del área a irradiar en los pacientes con melanoma axilar en estadio III.

Conclusión

Existe muy poca información publicada sobre la técnica apropiada por emplear en la radioterapia del melanoma de axila. Los pacientes que reciben radioterapia adyuvante y presentan recurrencias regionales suelen tener compromiso del área adyacente a la axila. La optimización del volumen del área por irradiar permitiría obtener mejores resultados en estos sujetos.

3 - Bevacizumab en Pacientes Mayores con Cáncer Colorrectal Avanzado o Cáncer de Mama

Aprile G, Ferrari L, Fontanella C, Puglisi F

University of Udine, Udine, Italia

[*Bevacizumab in Older Patients with Advanced Colorectal or Breast Cancer*]

Critical Reviews in Oncology/Hematology 87(1):41-54, Jul 2013

Se analizó el uso de bevacizumab en las personas mayores con cáncer de mama o colorrectal, específicamente en cuanto a su seguridad y eficacia.

En los países desarrollados, la incidencia y la prevalencia de cáncer están en aumento en las personas mayores. Se estima que más del 60% de todos los carcinomas se diagnostica en personas mayores de 65 años. En este grupo etario, son frecuentes las comorbilidades, pero aun en los casos de personas sanas, puede haber una disminución en las funciones orgánicas, alteraciones en las actividades de la vida diaria o deficiencias cognitivas menores. La edad es un factor de riesgo importante para el cáncer de mama y la edad promedio al momento del diagnóstico es de 61 años. Al respecto, según datos del *Surveillance Epidemiology and End Results*, más del 35% de los cánceres de mama invasivos de reciente diagnóstico se observa en mujeres de más de 65 años. En las últimas décadas, las tasas de mortalidad secundarias al cáncer de mama descendieron en un 2% por año en mujeres menores de 75 años, pero sólo un 1.1% por año en las personas mayores. Entre las razones posibles para la supervivencia inferior en las personas mayores se encuentra al subtratamiento. Aproximadamente, el 75% de los carcinomas colorrectales se diagnostican en las personas de 65 años o más, con una mediana al momento del diagnóstico de 70 años. La edad cronológica es el obstáculo principal para que las personas mayores reciban los tratamientos estándares debido a que los médicos no se los ofrecen. Sin embargo, la edad por sí sola no debe considerarse como un límite estricto para la administración de las nuevas terapias.

El bevacizumab es un anticuerpo monoclonal recombinante humano dirigido contra el factor de crecimiento del endotelio vascular (VEGF [*vascular endothelial growth factor*]) y el primer agente antiangiogénico aprobado para uso clínico. Cuando se agrega a la quimioterapia sistémica, demostró mejorar los resultados, independientemente de la edad, como terapia de primera línea del cáncer de mama metastásico (CMM) y como tratamiento de primera línea o subsiguientes en el carcinoma colorrectal metastásico (CCRM). En la mayoría de los ensayos clínicos, las personas mayores están subrepresentadas y, en los pocos que las incluyen, pertenecen a grupos altamente seleccionados.

El objetivo de esta reseña fue analizar la bibliografía disponible sobre el uso de bevacizumab en las personas mayores con cáncer de mama o colorrectal, específicamente en cuanto a su seguridad y eficacia.

Mecanismo de acción del bevacizumab

La neoangiogénesis es una característica reconocida de las células tumorales. Los factores angiogénicos mejor caracterizados pertenecen a la familia del VEGF o de sus receptores relacionados con las tirosinas. El factor 1 inducible por hipoxia (HIF-1) estimula la transcripción del VEGF y éste produce el aumento en la permeabilidad vascular, con migración y proliferación de las células endoteliales. La neovascularización tumoral es irregular y heterogénea, con desorganización de las estructuras arteriales y venosas, lo que la diferencia de la vasculatura normal. El bevacizumab se une al VEGF-A y evita su asociación con el receptor endotelial de tipo 2 (VEGFR-2), lo que induce la regresión de los microvasos existentes, la normalización de la vasculatura madura superviviente y la inhibición del crecimiento vascular y la neovascularización. El mantenimiento de la inhibición del ligando VEGF puede evitar el crecimiento tumoral y achicar el tumor existente. No obstante, se desconoce el mecanismo de acción del bevacizumab y no se cuenta con biomarcadores predictivos específicos.

Toxicidad principal relacionada con el bevacizumab

El efecto adverso más frecuente del bevacizumab es la hipertensión, debido a la inhibición sistémica de la señalización del VEGF. Puede producirse en cualquier momento del tratamiento, pero su patogénesis no se ha dilucidado completamente. En un metanálisis exploratorio de los ensayos controlados y aleatorizados se demostró que el bevacizumab se asoció con un riesgo 4 veces más elevado de hipertensión. Uno de los factores de riesgo para la aparición de hipertensión por bevacizumab es la edad avanzada. En una reseña retrospectiva se encontró una incidencia de hipertensión del 29% en personas con CCRM de más de 75 años en comparación con el 11% en aquellas entre 65 y 75 años.

La incidencia general de proteinuria en los pacientes oncológicos tratados con bevacizumab varía entre el 21% y 63%, con un riesgo relativo dependiente de la dosis de 1.4 para las dosis bajas (5 mg/kg/semana) a 2.2 para las dosis más elevadas (10 a 15 mg/kg/semana). La proteinuria asintomática se resuelve espontáneamente al finalizar el tratamiento y sólo en el 1% a 2% de los casos produce alteraciones graves en la función renal. La hipertensión contribuye con la génesis de la proteinuria.

Los eventos tromboembólicos constituyen una de las causas principales de morbilidad y mortalidad en los pacientes con cáncer avanzado. Su aparición se relaciona con el tipo de cáncer, el tipo y duración de la terapia, las comorbilidades subyacentes y los fármacos concomitantes.

Entre los pacientes con CCRM tratados con bevacizumab, los eventos tromboembólicos arteriales (ETA) fueron más frecuentes en aquellos de más de 75 años. La incidencia global de ETA fue del 3.8% en las personas con cáncer avanzado tratadas con bevacizumab y quimioterapia en comparación con el 1.7% de las que recibieron quimioterapia sola. La mortalidad relacionada con el evento fue baja, del

0.62% en los pacientes que recibieron bevacizumab y del 0.26% en los restantes. El riesgo está aumentado en los individuos con antecedentes tromboembólicos y en aquellos mayores de 65 años.

En un análisis conjunto de 10 estudios aleatorizados que incluyeron más de 6 000 pacientes no se demostró un incremento significativo en la incidencia de eventos tromboembólicos venosos en los pacientes tratados con bevacizumab en comparación con un grupo control.

En un análisis previo a la comercialización de bevacizumab, que incluyó a 1 132 pacientes oncológicos, se encontró una incidencia de sangrados intensos del 4%, que generó preocupación. Sin embargo, en el estudio *Bevacizumab Regimens: Investigation of Treatment Effects and safety* (BRITE), que incluyó una gran cohorte de 1 953 personas con CCRM que recibieron como terapia de primera línea bevacizumab y quimioterapia, la incidencia de sangrados intensos fue del 2.6% y la mediana para su aparición fue de 6 meses. Las personas con cáncer rectal tuvieron una tasa de sangrados intensos del doble en comparación con aquellos cuyo tumor primario se ubicó en el colon (4% contra 2%; $p = 0.012$), lo que indica que el sitio primario del cáncer puede ser un factor de riesgo. Se desconoce si los pacientes que reciben terapia anticoagulante o antiagregante plaquetaria pueden tratarse de modo seguro con bevacizumab. En el CMM, los eventos hemorrágicos graves fueron poco frecuentes (< 1.7%) en 5 ensayos clínicos y superiores al 5% en las personas tratadas en forma concomitante con taxanos y bevacizumab. Los datos disponibles no indicaron un incremento claro en el riesgo de hemorragia cerebral en las personas con metástasis cerebrales tratadas con bevacizumab, aunque la selección de los pacientes puede ser la razón para las bajas tasas de hemorragia cerebral. Debe tenerse precaución cuando se tratan los pacientes oncológicos con metástasis sintomáticas del sistema nervioso central.

No se establecieron los riesgos y beneficios del tratamiento con bevacizumab en las personas con antecedentes cardiovasculares, como infarto de miocardio o accidentes cerebrovasculares, principalmente debido a que fueron excluidas de los ensayos clínicos. Recientemente, se informó un incremento significativo en 5 veces en el riesgo de insuficiencia cardíaca congestiva (ICC) en las mujeres con CMM tratadas con bevacizumab, con una incidencia acumulativa del 1.6% en comparación con 0.4% de las no tratadas. Si bien el mayor riesgo de ICC puede estar relacionado con la hipertensión o los ETA, el papel del fármaco en la génesis de cardiotoxicidad no se ha dilucidado completamente. Cuando se utiliza bevacizumab en los pacientes con factores cardíacos de riesgo, se recomienda la monitorización cardiovascular estricta.

Se documentó una mayor incidencia de perforación gastrointestinal en los tumores primarios no resecados del CCRM, lo cual parece ser un factor importante de riesgo. También, aumentan el riesgo de perforación los antecedentes de sigmoidoscopia o colonoscopia o radioterapia adyuvante.

Dado que la curación de las heridas depende de la angiogénesis, la administración de bevacizumab puede provocar complicaciones en el cierre de las heridas quirúrgicas. Sobre la base de la farmacocinética y la vida media del agente, se aconseja un intervalo de 6 semanas entre su administración y la cirugía mayor.

Bevacizumab en el tratamiento de los pacientes mayores

Los datos con respecto a la utilización del bevacizumab en personas mayores con CCRM o CMM son limitados y provienen de análisis de subpoblaciones de ensayos grandes controlados, aleatorizados, en fase III, con terapias que contenían bevacizumab, y de registros no aleatorizados de estudios basados en la población o de investigaciones en fase II pequeñas, diseñadas específicamente.

Con respecto al cáncer colorrectal, en general, las personas mayores tratadas con 5-fluorouracilo solo o en combinación con irinotecán o con oxaliplatino presentan resultados similares a las de menor edad en cuanto a la tasa de respuesta, la supervivencia libre de progresión (SLP) y la supervivencia general (SG). Un análisis retrospectivo exploratorio conjunto de 4 ensayos aleatorizados indicó que, cuando el bevacizumab se combinó con quimioterapia, no se observó influencia de la edad con respecto a la tolerabilidad y los resultados, al menos en los pacientes en buen estado general.

Estos hallazgos se confirmaron en investigaciones realizadas en Australia, República Checa, Francia, EE.UU., España y en el análisis de subgrupo del estudio *Bevacizumab Regimens investigation of Treatment Effects and Safety* (BRITE). El estudio BRITE es el registro de observación más grande de pacientes con cáncer colorrectal tratados con bevacizumab, que incluyó a 896 pacientes de 65 años o más. No se registraron diferencias en la mediana de la SLP en las personas mayores (9.6 meses en aquellas entre 65 y 74 años; 10 meses en aquellas entre 75 y 80; 8.6 meses en las de 80 o más) cuando se las comparó con 1 057 personas menores de 65 años (9.8 meses). No obstante, la SG tendió a disminuir con la edad, de 24.6 meses en los menores de 65 años a 16.8 meses en los mayores de 80 años. Las tasas de efectos adversos fueron similares en los diferentes grupos etarios, aunque hubo un incremento en las tasas de ETA en las personas mayores, con tasas similares de mortalidad a los 60 días.

Los datos referidos al uso de bevacizumab en personas mayores con CMM se actualizaron recientemente. En conjunto, los análisis de subpoblaciones de los ensayos clínicos aleatorizados indicaron que los beneficios en la SLP en las personas mayores tratadas con bevacizumab fueron similares a las de las mujeres de menor edad. No se encontraron diferencias en la SG en los estudios que incluyeron diferentes grupos terapéuticos cuando se compararon los regímenes que contenían bevacizumab con las monoterapias, tanto en la población total como en las de personas mayores.

Conclusión

Las personas mayores están subrepresentadas en los ensayos clínicos, por lo que muchos profesionales no se sienten seguros cuando deben extrapolar resultados sobre el uso de nuevos agentes terapéuticos a este grupo etario. Del análisis realizado por los autores sobre los ensayos clínicos y las series retrospectivas sobre cáncer colorrectal y cáncer de mama avanzados, se desprende que la edad por sí sola no representa una contraindicación absoluta para el uso de bevacizumab. El proceso de toma de decisión en cuanto a los tratamientos en las personas mayores es complejo y requiere un enfoque holístico que considere no sólo las características tumorales (biología, localización de la enfermedad, tratamientos al momento del estudio y previos), sino también la edad, las comorbilidades y el tratamiento con múltiples fármacos. No se cuenta con sistemas de puntajes específicos validados de manera prospectiva para seleccionar a las personas mayores candidatas a la terapia antiangiogénica. En la práctica clínica, la decisión es individual y queda a criterio y experiencia del profesional actuante. La mayoría de las personas mayores incluidas en los estudios clínicos tenían un buen estado general o no presentaban morbilidad grave, lo cual puede no ser representativo de la población mayor en general. Se recomienda una evaluación de los riesgos y beneficios y un control estrecho para la investigación de los posibles efectos adversos.

 Información adicional en www.sicssalud.com/dato/resiic.php/138587

4 - Análisis del Genotipo hOGG1 como Marcador de Pronóstico de Cáncer de Vejiga con Invasión de Músculo: Nuevo Enfoque que Utiliza Pinzamiento de PCR en Tiempo Real mediante Acido Peptidonucleico

Kim EJ, Yan C, Kim WJ y colaboradores

Chungbuk National University, Cheongju, Corea del Sur y otros centros participantes

[Analysis of hOGG1 Genotype as a Prognostic Marker for Muscle Invasive Bladder Cancer: A Novel Approach Using Peptide Nucleic Acid-Mediated, Real-Time PCR Clamping]

Urology Oncology 30(5):673-679, Sep 2012

El polimorfismo Cys326Cys del gen hOGG1 se asocia con progresión de la enfermedad y supervivencia específica en individuos con cáncer de vejiga con invasión muscular; su uso como marcador pronóstico eventualmente podría servir para la evaluación individualizada y el diseño de estrategias de tratamiento.

El cáncer de vejiga puede ser de dos tipos de acuerdo con los hallazgos histopatológicos: cáncer de vejiga que no invade el músculo (CVNIM) y cáncer de vejiga que invade el músculo (CVIM). Los mayores riesgos que aparecen luego del tratamiento del CVNIM son la

recurrencia y la progresión de la enfermedad, mientras que en los casos de invasión muscular los riesgos más comunes son la invasión local y las metástasis a distancia, que pueden poner en peligro la vida. Varios factores, tanto ambientales como hereditarios, se relacionan con la recurrencia y la progresión del tumor y la supervivencia del paciente. Muchos agentes afectan el ADN celular y son capaces de iniciar el proceso de aparición de tumores y promover la recurrencia, la progresión y la metástasis. Los seres humanos han adquirido mecanismos de reparación del ADN para limitar el daño producido por estos agentes, como la reparación por escisión de bases, útil en los casos en que está presente la base mutagénica 8-oxoguanina. El gen 8-oxoguanina ADN glucosilasa 1 de seres humanos (*hOGG1*) codifica una glucosilasa que cataliza la escisión de esta base del ADN que presenta daño oxidativo, y el polimorfismo Ser326Cys de este gen se ha identificado en pacientes con cáncer de vejiga, de pulmón o de esófago.

El uso de oligómeros de ácido peptidonucleico (APN) comenzó como una forma de detectar rastros de ADN mutante. Los APN son oligonucleótidos en los que la columna de ribosa y fosfato está reemplazada por unidades de 2-aminoetil glicinas, ligadas por uniones amida. El pinzamiento de reacción en cadena de la polimerasa (PCR) por APN consiste en la supresión de amplificación de la cadena complementaria de la secuencia analizada por medio de APN, dado que éstas no son sustratos de la ADN polimerasa. Esta prueba es más sensible que la secuenciación directa y es capaz de detectar mutaciones en muestras donde existen menos de 1% de alelos mutados. Este método fue utilizado de manera eficaz para detectar mutaciones en *K-ras* en varios tipos de tumores.

Dado que los polimorfismos Ser326Ser y Ser326Cys en el gen *hOGG1* se identificaron como factores de riesgo para recurrencia del CVNIM, en comparación con la presencia del polimorfismo Cys326Cys, el presente estudio consistió en realizar un seguimiento a largo plazo de pacientes con cáncer de vejiga para evaluar si el genotipo del *hOGG1* afectaba el curso de la enfermedad.

Materiales y métodos

Se reclutaron 377 pacientes con carcinoma de células de transición de la vejiga urinaria y fueron excluidos aquellos que presentaran carcinoma *in situ* concomitante, menos de 6 meses de seguimiento o información incompleta. De estos individuos, 264 presentaban cáncer de vejiga primario sin invasión muscular y, en el resto de los casos, existía invasión muscular. Los tumores se estadiaron según la clasificación TNM de 2002 y el sistema de la Organización Mundial de la Salud de 1973. En los casos de CVNIM se efectuó resección transuretral del tumor

y, si la muestra no incluyó el músculo o el tumor era de alto grado, se realizaron nuevos procedimientos a las 2 a 4 semanas de la primera resección. Los pacientes con tumores múltiples, de 3 cm o más o de alto grado, sin invasión del músculo, recibieron un ciclo de tratamiento intravesical, con el bacilo de Calmette-Guérin (BCG) o con mitomicina C.

Se evaluó la respuesta al tratamiento mediante cistoscopia o citología urinaria; los sujetos que no tuvieron enfermedad a los 3 meses del inicio del tratamiento fueron examinados nuevamente cada 3 meses durante los primeros 2 años y, luego, cada 6 meses. La recurrencia se definió como recidiva del cáncer primario sin invasión de músculo, de igual o menor estadio patológico, y progresión como la presencia de estadio mayor del TNM luego de la recidiva.

Los pacientes con CVIM que presentaron buenos puntajes ECOG (*Eastern Cooperative Group*), de 0 o 1, fueron sometidos a cistectomía radical y disección de ganglios linfáticos pelvianos. Si no eran candidatos para el primer procedimiento, debido a la presencia de metástasis, baja expectativa de vida o mal puntaje ECOG (más de 2), se realizó resección transuretral o biopsia para diagnóstico histopatológico. Aquellos pacientes que presentaban pT3, pT4, enfermedad ganglionar o metástasis con buen puntaje ECOG, recibían al menos 4 ciclos de quimioterapia con cisplatino, excepto que se encontraran en mal estado general, su edad fuera avanzada o se rehusaran al tratamiento. Fueron excluidos del estudio aquellos individuos que tenían CVIM y hubieran recibido radioterapia.

Se extrajo ADN genómico de muestras de sangre de los participantes, se evaluó su calidad por electroforesis en gel de agarosa y se amplificaron fragmentos de 120 pares de bases del exón 7 del gen *hOGG1*, utilizando el método de APN en reacciones de pinzamiento de PCR en tiempo real.

Para el análisis estadístico se efectuaron pruebas de asociación lineal para evaluar las frecuencias de los genotipos y los parámetros clínicos y patológicos de los tumores de vejiga. Se empleó el método de Kaplan-Meier para estimar el tiempo hasta la progresión y la supervivencia específica, y las diferencias se estudiaron por la prueba de *log-rank*. El modelo multivariado de Cox permitió estimar el valor pronóstico de los polimorfismos de *hOGG1* en cuanto a progresión y supervivencia específica en casos en los que hubiera invasión muscular. Se consideraron significativos valores de $p < 0.05$.

Resultados

La mediana del tiempo de seguimiento fue de 44.2 meses (rango de 1.2 a 207.8) en los individuos con CVNIM y de 15.4 meses (entre 0.2 y 181.0) cuando sí había invasión muscular. Se efectuó terapia intravesical luego de la resección transuretral en 99 pacientes del primer grupo, de los cuales 71 recibieron BCG y 28, mitomicina. En total, 64 de los 113 pacientes con CVIM fueron sometidos a

cistectomía radical y 52 recibieron quimioterapia con cisplatino. La distribución de los polimorfismos en el codón 326 del gen *hOGG1* fue similar en los sujetos que presentaban invasión muscular (20.4% eran Ser/Ser; 48.7%, Ser/Cys, y 31.0%, Cys/Cys) y en quienes no había invasión muscular (22.7%, 51.5% y 25.8%, respectivamente).

En los casos de CVNIM se detectó correlación entre el genotipo de *hOGG1* y el grado tumoral ($p = 0.023$), y el tamaño tumoral se asoció en forma significativa con este gen ($p = 0.033$). No se observó asociación entre el genotipo y otros parámetros, como recurrencia y progresión. En cambio, cuando el cáncer de vejiga invadió el músculo, el genotipo no se correlacionó con el estadio tumoral, pero sí con la progresión y con la supervivencia específica ($p = 0.004$ y 0.030 , respectivamente).

Mediante el método de Kaplan-Meier se encontró una diferencia significativa en el tiempo hasta la progresión según el genotipo de *hOGG1* (prueba de *log-rank*: $p = 0.006$) y el polimorfismo Cys326Cys se asoció con mayor supervivencia que Sys326Sys (prueba de *log-rank*: $p = 0.039$). La prueba de Cox reveló que el genotipo de *hOGG1* es un factor predictivo fuerte sólo en casos de CVIM, en tanto que el genotipo Cys326Cys, el estadio tumoral y el tipo de cirugía fueron factores predictivos independientes de supervivencia específica al cáncer en este tipo de neoplasia.

Discusión y conclusión

Es posible que la actividad de reparación de *hOGG1* sea modulada por polimorfismos genéticos, pero hasta el momento los estudios sobre el codón 326 no habían sido concluyentes. La presente investigación demostró que el genotipo del *hOGG1* es un factor pronóstico en el cáncer de vejiga que invade el músculo y el polimorfismo Cys326Cys se asoció en forma significativa con la progresión tumoral y la supervivencia específica en estos pacientes, con efecto protector sobre estos parámetros (*hazard ratio*: 0.284 y 0.305, respectivamente) en comparación con el polimorfismo Ser326Ser. La distribución de estos alelos parece ser diferente en poblaciones occidentales y orientales; en estas últimas, la presencia del alelo Cys sería mucho más frecuente que en las primeras, y la asociación entre los polimorfismos y el riesgo de aparición o recurrencia del tumor aparenta ser distinta según el grupo étnico analizado.

No queda claro aún el mecanismo por el que *hOGG1* afecta la progresión del cáncer de vejiga cuando hay invasión muscular, pero su uso como marcador pronóstico eventualmente podría servir para la evaluación individualizada y el diseño de estrategias de tratamiento. Los autores concluyen que la presente investigación demostró que el polimorfismo Cys326Cys de *hOGG1* se asocia con progresión de la enfermedad y supervivencia específica en individuos con cáncer de vejiga con invasión muscular.

5 - Mecanismos Moleculares Clave en la Invasión y la Metástasis del Cáncer de Pulmón: Reseña Completa

Perlikos F, Harrington KJ, Syrigos KN

Athens School of Medicine, Atenas, Grecia; Institute of Cancer Research, Londres, Reino Unido

[Key Molecular Mechanisms in Lung Cancer Invasion and Metastasis: A Comprehensive Review]

Critical Reviews in Oncology Hematology 87(1):1-11, Jul 2013

Se analizaron los mecanismos moleculares involucrados en la invasión y la metástasis del cáncer de pulmón.

El cáncer de pulmón es una de las neoplasias más frecuentes. Además, es la causa principal de mortalidad relacionada con el cáncer y se estiman mundialmente 1.5 millones de muertes anuales. Aproximadamente, el 90% de todas las muertes debidas a cáncer son consecuencia de las metástasis más que del tumor primario. La mayoría de los casos de cáncer de pulmón se diagnostican en estadios avanzados cuando hay invasión local o metástasis a distancia, lo que impide la posibilidad de tratamiento quirúrgico o radioterapia. Por ello, es importante la comprensión de los mecanismos moleculares subyacentes involucrados en la patogénesis de las metástasis del cáncer de pulmón para elaborar nuevos tratamientos. Todavía no se dilucidaron completamente los procesos de invasión y metástasis. Se utilizaron diversos tipos de modelos con animales para revelar las características genéticas e histológicas de los carcinomas pulmonares humanos. La cascada de eventos en las metástasis del cáncer de pulmón comprende el desprendimiento de las células tumorales de la matriz extracelular (MEC) y la degradación de la MEC por diversas enzimas proteolíticas; la invasión de los tejidos vecinos y la membrana basal; la intravasación en el sistema sanguíneo o los vasos linfáticos por la unión a las células endoteliales mediante las moléculas de adhesión, la infiltración de los vasos, la supervivencia y el transporte en sangre y la extravasación a un sitio distal con la formación de la lesión metastásica.

El objetivo de este estudio fue brindar una reseña sobre los mecanismos moleculares que facilitan estos eventos.

Heterogeneidad tumoral y células madre cancerígenas

Los tumores primarios se caracterizan por la heterogeneidad de las células cancerosas debido a las alteraciones genéticas acumuladas por la pérdida de la capacidad supresora tumoral, como los mecanismos de reparación del ADN o la inducción de la apoptosis. Todo esto lleva a que algunas células adquieran la capacidad metastásica. La pérdida de p53, al impedir la apoptosis de las células con alteraciones en el ADN, provoca la supervivencia y la proliferación de estas células. Los cambios genéticos son esenciales para la malignidad, mientras que el microambiente circundante contribuye con la heterogeneidad tumoral. El microambiente

tumoral se caracteriza por una desregulación de la inflamación, la hipoxia, la supresión de la inmunidad del hospedero, el incremento en la producción de los factores de crecimiento y la supervivencia celular. Si bien todavía no se dilucidó completamente si todas las células tumorales tienen capacidad metastásica o si esta capacidad se confina a un subgrupo especial de células con potencial de autorreproducción indefinida denominadas "células madre cancerosas" (CMC), cada vez hay más pruebas que avalan la existencia de CMC. Se identificaron poblaciones de CMC en las neoplasias hematológicas, el melanoma, el cáncer de mama, de próstata, páncreas y colon. Recientemente, se identificaron poblaciones pequeñas de células con propiedades similares a las células madre en el cáncer de pulmón de células pequeñas (CPCP) y de células no pequeñas (CPCNP), en los cuales se identificaron células CD133+ altamente tumorogénicas, con capacidad de autorrenovación. También, se identificaron otros marcadores para aislar las CMC pulmonares, como CD44, CD24 y ALDH. La autorrenovación de las células madre se regula por vías de señales como Wnt/beta-catenina.

Las recaídas luego de una respuesta inicial a la quimioterapia probablemente se deban a las CMC que no son eliminadas en forma completa por el tratamiento. La capacidad de las CMC para la supervivencia y para formar micrometástasis de manera temprana puede explicar la recurrencia en sitios distales, aun luego de la remoción del tumor primario.

Diseminación tumoral y motilidad celular

Si bien las metástasis se consideran un fenómeno tardío, las células cancerosas pueden diseminarse a partir del tumor primario y constituir micrometástasis distales, en estadios iniciales. El paso inicial del desprendimiento de las células tumores depende de las moléculas de adhesión celular, como cadherinas, integrinas, selectinas y la superfamilia de inmunoglobulinas. Para que las células epiteliales se desprendan del tumor primario y ganen motilidad, es necesaria la pérdida de la función de E-cadherina, que es un mediador directo de las interacciones de adhesión de célula a célula. La pérdida de función de la E-cadherina puede producirse por mutaciones. El gen *CDH1* de la E-cadherina se considera un gen supresor de la invasión y, en un metanálisis, se encontró que la ausencia o disminución de su expresión se correlaciona con pronóstico adverso en los pacientes con CPCNP.

Se identificaron tres vías principales de diseminación y motilidad celular. La primera es la transición epitelial a mesenquimática (TEM), en la cual la célula se elonga, degrada localmente la MEC y migra mediante la formación de proyecciones tipo pseudópodos. El segundo tipo de motilidad celular es la transcripción ameboidea, que es más intensa. El tercer tipo es la migración colectiva de las células cancerosas. Las características generales de la TEM comprenden la regulación por disminución de los marcadores epiteliales en las uniones de adhesión, las uniones

estrechas y la red de filamentos de citoqueratina y la regulación por aumento de los marcadores mesenquimáticos, de los cuales el principal es la N-cadherina, que permite la migración hacia el estroma. El estroma tumoral consiste en fibroblastos asociados con el cáncer, de macrófagos vinculados con el tumor, de células endoteliales relacionadas con el tumor y de linfocitos dirigidos por el tumor. Estas células producen factores proteolíticos, angiogénicos, de crecimiento e inflamatorios y generan un microambiente de sostén por la producción excesiva de proteínas de la MEC, como colágeno, fibronectina o periostina. La TEM está controlada por la activación oncogénica intrínseca, como la mutación K-Ras o la sobreexpresión de HER2, y por estímulos externos de la MEC, fibroblastos asociados con el cáncer, miofibroblastos y células inmunes mediante diferentes vías de señalización. Muchas de las vías que inducen la TEM también median la autorrenovación de las células madre. Sin embargo, el papel central en la regulación de la TEM lo tiene el factor transformador de crecimiento beta (TGF-beta). En el CPCNP, el TGF-beta inhibe el crecimiento tumoral en estadios iniciales, mientras que en estadios tardíos, las mismas vías promueven la invasión tumoral y las metástasis. Los micro-ARN están involucrados en la regulación de la TEM y las metástasis. La pérdida de la polaridad epitelial es un prerrequisito para la TEM y el principal regulador de la polaridad celular parece ser el gen *LKB1*. Una vez que el tumor experimenta TEM, migra mediante pseudópodos, se une a los ligandos de la MEC y empuja hacia adelante mediante contracciones del citoesqueleto de actina. El *LKB1* es necesario para la polarización de las células cancerosas durante la migración. El proceso principal de la TEM depende de las proteasas. Las metaloproteinasas de matriz segregadas degradan los componentes de la MEC. La proteólisis localizada de la membrana basal celular significa la transición de carcinoma a tumor invasivo maligno.

La locomoción ameboidea es independiente de las proteasas y está regulada, principalmente, por la vía de señalización RhoA/ROCK.

El tercer tipo de motilidad de las células cancerosas, la migración colectiva, se observa en tumores con TEM incompleta. Los grupos de células migran juntos por proteínas de adhesión, como las cadherinas. La ventaja potencial de la migración colectiva es que un grupo polarizado único puede contener células cancerígenas con diferentes propiedades que colaboran para lograr las metástasis.

Evasión de la apoptosis

Para la migración de las células cancerígenas no sólo es necesaria la motilidad, sino también la capacidad para evadir la apoptosis. Los mecanismos principales para la resistencia del cáncer a la apoptosis son la pérdida de p53 y la sobreexpresión de Bcl2/BclxL. Ambos mecanismos promueven la proliferación de las células cancerosas y las metástasis. Además, hay tipos específicos de apoptosis inducidos por la pérdida de

la adhesión celular a las células vecinas o a la MEC (anoikis) o la pérdida de la estructura del citoesqueleto (amorfois). La evasión de la anoikis está regulada principalmente por las integrinas. La sobreexpresión de Bcl-2 o Hsp-27 y la pérdida de p53 pueden evitar la cascada de la amorfois. Las células con capacidad para resistir la amorfois presentan propiedades de tolerancia significativa a las deformaciones sustanciales de la estructura del citoesqueleto y se ven protegidas contra los agentes quimioterapéuticos dirigidos contra el microtúbulo.

Angiogénesis y linfangiogénesis

El transporte de las células cancerígenas por la sangre y los vasos linfáticos es esencial para la formación de metástasis a distancia. Este transporte se ve facilitado por la creación de nuevos vasos linfáticos y de sangre que aportan al tumor primario todo lo que necesita para su crecimiento y reducen al mínimo la distancia que requieren las células metastásicas para moverse e ingresar en la vasculatura. Por ello, la angiogénesis y la linfangiogénesis son esenciales no sólo para el crecimiento tumoral, sino también para las metástasis. En el cáncer de pulmón, la angiogénesis se asoció en especial con el factor de crecimiento del endotelio vascular (VEGF [*vascular endothelial growth factor*]), el factor de crecimiento básico de los fibroblastos (bFGF), la familia de las quimioquinas CXC y la señalización del receptor efrina, que bloquea la señalización EphA2/EphA3 que inhibe la angiogénesis. El TGF-beta cumple un papel regulatorio en la activación y la resolución de la angiogénesis. La amplia gama de factores que pueden inducir o inhibir la angiogénesis indican la existencia de múltiples vías diferentes que el tumor utiliza para promover la angiogénesis. Hay datos experimentales que indican que el bloqueo de una vía lleva al tumor a cambiar a otra y evadir los efectos del tratamiento antiangiogénico dirigido. Los cánceres de pulmón poseen esta capacidad para cambiar de vía angiogénica y este hecho puede explicar los escasos beneficios en la supervivencia con las terapias antiangiogénicas. Las metástasis a los ganglios linfáticos se producen por los vasos linfáticos existentes o por los nuevos creados por linfangiogénesis. Las vías principales de señalización para la promoción de la linfangiogénesis son VEGFC y VEGFD, que son inducidas por las citoquinas inflamatorias.

Intravasación, circulación y extravasación

El primer paso del proceso que lleva a las células tumorales a ingresar en el lumen de los vasos de sangre y linfáticos (intravasación) comienza con la quimiotaxis hacia los vasos. Los macrófagos asociados con el tumor cumplen un papel crucial al agregarse a lo largo de los vasos de sangre y los márgenes tumorales y segregar el factor de crecimiento epidérmico, que atrae las células tumorales hacia los vasos. Una vez en los vasos de sangre, las células cancerosas se ven expuestas a las fuerzas intensas del flujo mecánico y de la inmunovigilancia. Muchas células cancerígenas sufren amorfois debido a las fuerzas dinámicas del flujo

circulatorio. Las células ameboides corren con una ventaja significativa en cuanto a la supervivencia debido a su morfología esferoidea.

Hay dos tipos de células cancerígenas en la circulación: las células tumorales circulantes (CTC), que se encuentran en la sangre periférica, y las células tumorales diseminadas (CTD), que se agregan en la médula ósea. Las primeras tienen una vida media más corta en comparación con las segundas. Las CTD se asocian con metástasis óseas y con metástasis a distancia en el pulmón, cerebro e hígado, con la hipótesis de que son capaces de reingresar en la circulación y producir metástasis. Estas células se producen tempranamente en la progresión del cáncer y en el ámbito relativamente seguro de la médula ósea acumulan más mutaciones que aumentan su potencial metastásico. Las CTD son resistentes a la quimioterapia. Una tercera forma de circular de las células metastásicas es en grupos que se denominan "microembolias tumorales circulantes". Las CTC se detectaron en diversas neoplasias epiteliales, como el CPCP y el CPCNP. La detección de CTC se correlacionó con el pronóstico en el CPCNP. Hay dos mecanismos principales por los cuales las CTC se detienen en los órganos distales: la detención mecánica debido al lecho capilar denso de órganos, como el pulmón, el hígado, el cerebro, las glándulas suprarrenales y los huesos o la detención selectiva en órganos específicos de modo no azaroso. Ambos mecanismos no son mutuamente excluyentes y la predominancia de uno u otro depende del tipo de cáncer y de las características del órgano distal.

Los mecanismos de extravasación son similares a la invasión y la intravasación. La extravasación depende de la interacción tumor-células endoteliales y la permeabilidad vascular.

Proliferación en el sitio metastásico distal

Una vez producida la extravasación de las células cancerosas hay tres vías posibles: sufrir apoptosis, proliferar en un nuevo tumor o residir en un estado de vida latente. La mayoría de las células muere rápidamente luego de la extravasación. De las restantes, la mayoría permanece en un estado latente y sólo un porcentaje muy pequeño produce un nuevo tumor. Solamente el 0.01% de las CTC sufren proliferación para formar macrometástasis. La razón principal para que las células cancerosas permanezcan en un estado de latencia es la ausencia de flujo circulatorio suficiente para brindar oxígeno, nutrientes y factores de crecimiento para la proliferación. Las células en estado latente pueden permanecer por períodos prolongados en un equilibrio entre las tasas bajas de proliferación y apoptosis. Estas micrometástasis pueden permanecer aun luego de ciclos eficaces de quimioterapia y comenzar a proliferar de manera incontrolable años después del tratamiento. Los órganos que presentan una predisposición a la angiogénesis son sitios más comunes de metástasis.

6 - Resultados de un Estudio Aleatorizado Internacional en Fase III del Inhibidor de la Rapamicina de los Mamíferos, Ridaforolimus, respecto del Placebo, para el Control de los Sarcomas Metastásicos luego del Beneficio Asociado con la Quimioterapia Previa

Demetri GD, Chawla SP, Blay JY y colaboradores

Dana-Farber Cancer Institute, Boston, EE.UU.

[Results of an International Randomized Phase III Trial of the Mammalian Target of Rapamycin Inhibitor Ridaforolimus versus Placebo to Control Metastatic Sarcomas in Patients after Benefit from Prior Chemotherapy]

Journal of Clinical Oncology 31(19):2485-2492, Jul 2013

En los pacientes con sarcomas metastásicos, luego de la quimioterapia estándar, la terapia de mantenimiento con ridaforolimus retrasa la progresión del tumor; sin embargo, el tratamiento se asocia con toxicidad grave.

Se estima que aproximadamente el 1% y 15% de los tumores sólidos malignos en los adultos y niños, respectivamente, son sarcomas. La incidencia aproximada de sarcomas de tejidos blandos y óseos es de 4 a 5 casos por cada 100 000 personas en los EE.UU. y en Europa. Algunos sarcomas, por ejemplo, los tumores del estroma del tracto gastrointestinal, se definen por aberraciones moleculares o características histopatológicas particulares que, a su vez, determinan las terapias dirigidas. Sin embargo, la mayoría de los enfermos con sarcomas metastásicos presenta evolución rápida de la enfermedad e índices bajos de supervivencia general (SG), a pesar de la quimioterapia paliativa. Una alternativa potencialmente útil en los enfermos que se han beneficiado con la quimioterapia citotóxica es continuar con el tratamiento hasta que la enfermedad progrese o hasta que aparezca toxicidad grave. Otra opción consiste en interrumpir la quimioterapia al momento del beneficio máximo y continuar con la vigilancia estricta. Ambas estrategias nunca se compararon en forma directa; en el primer caso, la toxicidad acumulada de los fármacos, sin embargo, merece especial atención.

La señalización intracelular a través del blanco de la rapamicina en los mamíferos (mTOR [*mammalian target of rapamycin*]) está comprometida en muchos subtipos de sarcomas, tales como los leiomiomas, los rhabdomiomas y los tumores perivasculares de células epitelioides. El ridaforolimus es un inhibidor del mTOR que evita el crecimiento y la proliferación celular en múltiples líneas celulares de sarcomas. En los estudios en fases I y II, el tratamiento con ridaforolimus por vía intravenosa se asoció con estabilidad sostenida de la enfermedad y con índices favorables de SG. Por el momento no se han identificado marcadores tumorales predictivos de la respuesta; sin embargo, el beneficio parece tener lugar en múltiples subtipos histopatológicos. El *Sarcoma Multicenter Clinical*

Evaluation of the Efficacy of Ridaforolimus (SUCCEED) fue una investigación en fase III destinada a conocer la eficacia y la seguridad del ridaforolimus por vía oral en pacientes con sarcomas avanzados que respondieron a la terapia citotóxica estándar.

Pacientes y métodos

Los participantes fueron asignados aleatoriamente al tratamiento con ridaforolimus en dosis de 40 mg o placebo, una vez por día, durante 5 días por semana. Los enfermos se estratificaron según la región geográfica, el subtipo histopatológico y las terapias anteriores. Fueron incluidos enfermos de 13 años o más con sarcomas metastásicos de tejidos blandos o huesos; sin embargo, se excluyeron los pacientes con sarcomas específicos, por ejemplo, con sarcomas del estroma gastrointestinal.

Los participantes debían presentar enfermedad estable (EE) o respuesta objetiva, según los criterios RECIST, después de la administración de por lo menos 4 ciclos de quimioterapia de primera, segunda o tercera línea. Además, los enfermos debían presentar estado general con un puntaje de 0 o 1 del *Eastern Cooperative Oncology Group*, función medular y orgánica normal y niveles de colesterol y triglicéridos igual o por debajo de 350 mg/dl y 400 mg/dl, respectivamente. Se excluyeron los enfermos con metástasis cerebrales no controladas, los sujetos que habían sido tratados con anterioridad con inhibidores del mTOR, los pacientes con toxicidad grave (grado 2 o mayor) vinculada con el tratamiento y los enfermos tratados simultáneamente con inductores o inhibidores del sistema enzimático citocromo P450 (CYP3A), entre otros criterios de exclusión.

El criterio principal de valoración fue la supervivencia libre de progresión (SLP), es decir, el intervalo que transcurrió desde la asignación al tratamiento con ridaforolimus o placebo hasta la progresión de la enfermedad o el deceso. La progresión de la enfermedad se valoró con tomografía computarizada o resonancia magnética nuclear, según los criterios RECIST, cada 8 semanas. La SLP fue determinada por un comité independiente de revisión, en tanto que la SG fue valorada por los investigadores que participaron en el estudio. La SLP y la SG se compararon entre los grupos con pruebas de orden logarítmico, con estratificación según el subtipo histopatológico y la terapia previa. La mejor respuesta en la lesión blanco se comparó con pruebas de Wilcoxon.

Resultados

Entre 2007 y 2010 fueron reclutados 711 enfermos en 186 centros; 347 pacientes fueron asignados a recibir ridaforolimus y 364, placebo. La mediana del intervalo hasta la interrupción del protocolo fue más prolongada en el grupo de tratamiento activo, respecto del grupo control (15.7 semanas y 14.7 semanas, respectivamente; *hazard ratio* [HR]: 0.85; $p = 0.0414$).

La edad promedio de los enfermos fue de 52 años en el grupo de ridaforolimus y de 50.6 años en el grupo

control; en ambos grupos predominaron las mujeres. Alrededor del 90% de los pacientes presentaba sarcomas de tejidos blandos; el resto, tenía sarcomas óseos. Aproximadamente el 73% de los enfermos presentaba tumores de alto grado. Más del 60% de los participantes tenía metástasis pulmonares; con menor frecuencia presentaron metástasis hepáticas y óseas. Alrededor del 40% de los enfermos asignados a ridaforolimus o placebo había recibido dos líneas de quimioterapia anterior o más; en la mayoría de los casos, la EE fue la mejor respuesta obtenida.

Según las estimaciones del Comité Independiente de Revisión, el tratamiento con ridaforolimus mejoró la SLP, respecto del placebo (HR: 0.72; intervalo de confianza del 95% [IC 95%]: 0.61 a 0.85; $p < 0.001$), un valor que representa una reducción del 28% en el riesgo de progresión o mortalidad. Según los cálculos de los investigadores, la mediana de la SLP fue de 22.4 semanas y 14.7 semanas, en el mismo orden, con una reducción del 31% en el riesgo de progresión o mortalidad en relación con la terapia con ridaforolimus (HR: 0.69; IC 95%: 0.58 a 0.81; $p < 0.001$). Los índices de SLP a los 3 meses fueron del 70% en los enfermos que recibieron ridaforolimus y del 54% en aquellos asignados a placebo; en el mismo orden, los índices de SLP a los 6 meses fueron del 34% y 23%. La mejoría vinculada con el tratamiento con ridaforolimus también se comprobó en los análisis de sensibilidad, según el subtipo histológico, la quimioterapia previa, la edad y el sexo, entre otras variables.

Hacia enero de 2012, con un seguimiento mínimo de 24 meses y con 478 decesos, la mediana de la SG fue de 90.6 semanas en el grupo de tratamiento activo y de 85.3 semanas en el grupo placebo (HR: 0.93; $p = 0.46$). Los pacientes asignados a ridaforolimus presentaron una disminución promedio del tamaño tumoral de 1.3% (mejor respuesta en la lesión blanco), en comparación con 10.3% de aumento en el grupo control ($p < 0.001$). Además, el porcentaje de enfermos que logró la respuesta completa, la respuesta parcial o la EE durante 4 meses o más fue más alto en los enfermos asignados a ridaforolimus (40.6% en comparación con 28.6% en el grupo placebo; $p < 0.001$). La terapia con ridaforolimus no se asoció con consecuencias adversas sobre la supervivencia, luego de la progresión de la enfermedad (HR: 0.94; $p = 0.62$).

El 100% y 93% de los enfermos de los grupos de tratamiento activo y control, respectivamente, presentaron al menos un efecto adverso vinculado con la terapia. La estomatitis, la trombocitopenia, las infecciones, los exantemas, la hipertrigliceridemia y la anemia fueron los efectos adversos que aparecieron con una frecuencia de por lo menos el 15% en el grupo de tratamiento activo, respecto del grupo control. El 18.1% y 2.8% de los enfermos asignados a ridaforolimus y placebo, respectivamente, presentaron eventos relacionados con la hiperglucemia; en el mismo orden, 10.2% y 0.6% tuvieron efectos asociados con neumonitis

no infecciosa. El 64.1% de los enfermos tratados con ridaforolimus y el 25.6% de los pacientes del grupo control presentaron efectos adversos graves (grado 3 o mayor). La trombocitopenia, la estomatitis, la anemia, la neutropenia y las infecciones fueron los efectos adversos graves más frecuentes en el grupo de tratamiento activo. El 36.2% y 21.4% de los participantes de los dos grupos, respectivamente, presentaron al menos un efecto adverso grave; la neumonía, la anemia, la neumonitis, la trombocitopenia, el derrame pleural, la disnea, la deshidratación y la insuficiencia renal aguda fueron los efectos adversos graves más frecuentes. Se produjeron efectos adversos que motivaron la interrupción del protocolo en el 14.6% de los enfermos del grupo de ridaforolimus y en el 2.5% en los sujetos del grupo placebo. La estomatitis y los trastornos relacionados fueron los que con mayor frecuencia motivaron la interrupción del tratamiento. Veintiún enfermos tratados con ridaforolimus y 16 que recibieron placebo fallecieron como consecuencia de los efectos adversos.

Discusión y conclusión

El presente estudio prospectivo en fase III fue uno de los más amplios realizado hasta la fecha en pacientes con sarcomas de los tejidos blandos y sarcomas óseos. Se evaluó la eficacia del ridaforolimus por vía oral en enfermos que habían logrado mejoría clínica luego de la quimioterapia de primera, segunda o tercera línea. El objetivo principal fue determinar el beneficio asociado con el ridaforolimus, respecto del placebo, en la SG y, por primera vez, se evaluó el concepto de la terapia de mantenimiento posterior a la quimioterapia.

De antemano se consideró una mediana hasta la progresión de la enfermedad de 6 a 9 meses; sin embargo, los pacientes evolucionaron más rápidamente. En el grupo control, la mediana de la SLP fue inferior a los 4 meses, en tanto que la SLP a los 6 meses fue de sólo 23%. El tratamiento con ridaforolimus redujo el riesgo de progresión de la enfermedad y de mortalidad en un 28%, a juzgar por las valoraciones realizadas por el Comité Independiente de Revisión, un fenómeno que aportó incluso más poder a las observaciones. Cabe destacar, sin embargo, que el beneficio en términos de la SLP no se reflejó en ventajas en la SG.

El tratamiento con ridaforolimus, por lo general, fue bien tolerado; no obstante, la frecuencia de efectos adversos de grado 3 o mayor fue de 64.1% en comparación con 25.6% en el grupo control. No se observaron efectos adversos inesperados, en comparación con otros inhibidores del mTOR, utilizados en pacientes con otros tumores.

En conclusión, los hallazgos del presente estudio indicaron que el tratamiento con ridaforolimus se asoció con beneficio significativo, aunque leve, sobre la progresión de la enfermedad en pacientes con sarcomas. Concluyen los investigadores que se requieren más estudios para conocer con mayor

precisión los efectos relacionados con esta nueva forma de terapia.

 Información adicional en www.siicsalud.com/dato/resic.php/138621

7 - Estudio Comparativo para Analizar la Supervivencia y la Seguridad de Bevacizumab, Carboplatino, Paclitaxel y de Cisplatino más Pemetrexed en Pacientes sin Antecedentes de Quimioterapia con Carcinoma Broncogénico no Escamoso Avanzado sin la Mutación EGFR

Abdel Kader Y, Le Chevallier T, El Nahas T, Sakr A

Cairo University, El Cairo, Egipto; Institut Gustave Roussy, Villejuif, Francia

[Comparative Study Analyzing Survival and Safety of Bevacizumab/Carboplatin/Paclitaxel and Cisplatin/Pemetrexed in Chemotherapy-Naïve Patients with Advanced non-Squamous Bronchogenic Carcinoma not Harboring EGFR Mutation]

Onco Targets and Therapy 803-809, Jul 2013

Las combinaciones de bevacizumab, carboplatino más paclitaxel y cisplatino más pemetrexed mostraron una eficacia significativa y comparable en el carcinoma broncogénico no escamoso avanzado sin mutación del receptor del factor de crecimiento epidérmico.

El cáncer primario de pulmón es una de las neoplasias más frecuentes y la principal causa de muerte por cáncer en todo el mundo. El cáncer de pulmón más frecuente es el cáncer de pulmón de células no pequeñas (CPCNP), que representa el 85% de los casos. En los estadios avanzados (IIIB o IV) los regímenes de tratamiento de referencia son las combinaciones de los compuestos con platino (cisplatino o carboplatino) más gemcitabina, vinorelbina o taxanos (paclitaxel o docetaxel); cualquiera de estas combinaciones ha demostrado una eficacia comparable, pero con diferencias en los perfiles de seguridad. El pemetrexed es un inhibidor potente de la timidilato sintetasa y otras enzimas dependientes de los folatos. La combinación de pemetrexed/cisplatino está aprobada como terapia de primera línea para el mesotelioma pleural maligno y para el CPCNP no escamoso avanzado. El bevacizumab es un anticuerpo monoclonal humanizado dirigido contra el factor de crecimiento endotelial vascular, que es un mitógeno celular endotelial esencial, un factor de supervivencia y un factor clave en la angiogénesis tumoral. La combinación de bevacizumab, con paclitaxel y carboplatino fue aprobada por la *Food and Drug Administration* (FDA) de los EE.UU. como terapia de primera línea para el CPCNP no escamoso localmente avanzado, recurrente o metastásico. En diversos ensayos clínicos se demostró que las

combinaciones de bevacizumab más carboplatino más paclitaxel y cisplatino más pemetrexed presentaron una eficacia similar y constituyen los regímenes estándar para el CPCNP no escamoso avanzado. El objetivo principal de este estudio fue analizar la eficacia y el perfil de toxicidad de ambos regímenes en la supervivencia libre de progresión (SLP) y en la supervivencia global (SG) en pacientes egipcios.

Pacientes y métodos

El diseño del estudio fue en fase II y aleatorizado y se realizó entre septiembre de 2008 y mayo de 2010. Participaron 41 pacientes de 18 años o más con CPCNP no escamoso avanzado en estadios IIIB o IV, que no portaban la mutación del receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR), con un estado funcional 0 a 2 según la escala del *Eastern Cooperative Oncology Group* (ECOG) y función orgánica y reserva de médula ósea adecuadas. La detección de la mutación del EGFR se realizó en todos los CPCNP no escamosos antes del ingreso al ensayo. Los pacientes fueron divididos al azar en dos grupos en una relación 1:1 para recibir uno de los dos regímenes quimioterapéuticos combinados.

El grupo 1 (n = 20) recibió 7.5 mg/kg de bevacizumab los días 1 y 15, carboplatino AUC-5 el día 1 y 60 mg/m² de paclitaxel los días 1, 8 y 15 cada cuatro semanas; en tanto que el grupo 2 (n = 21), fue tratado con 75 mg/m² de cisplatino el día 1 y 500 mg/m² de pemetrexed el día 1 cada tres semanas.

Antes del tratamiento, a todos los participantes se les realizó la historia clínica, un examen físico y las mediciones tumorales para las lesiones palpables y las evaluadas por técnicas de imágenes. No se permitió la realización de tomografía por emisión de positrones ni ecografías. Las evaluaciones se repitieron en ciclos alternos y, posteriormente, cada ocho semanas después de la interrupción del tratamiento hasta la progresión de la enfermedad. El estado de la enfermedad referida a tumores sólidos se evaluó según los criterios *Response Evaluation Criteria in Solid Tumors* (RECIST). Los criterios principales de valoración fueron la SLP y el perfil de toxicidad; mientras que el criterio secundario de valoración fue la SG.

En cuanto a la metodología estadística, las comparaciones de la toxicidad se realizaron con la prueba exacta de Fisher. La supervivencia se estimó con las curvas de Kaplan-Meier y de *le log-rank*. Los valores de p fueron de dos colas y la significación estadística se estableció en 0.05.

Resultados

Con respecto a la eficacia, se documentó una respuesta parcial en 12 pacientes en el grupo 1 y en 10 sujetos en el grupo 2; mientras que la enfermedad se mantuvo estable en 6 enfermos del grupo 1 y en 9 de 21 del grupo 2 (p = 0.81). La SLP fue similar en ambos grupos, con una mediana de 6 meses en ambos (5-7 meses para el grupo 1 y 4-8 meses para el grupo 2, p = 0.978). La SG también fue similar en

los dos grupos: 16.01 meses (11.47-20.55 meses) en el grupo 1, en comparación con 16.07 meses (14.66-17.49 meses) en el grupo 2 ($p = 0.89$). Según los datos obtenidos con la curva de Kaplan-Meier, la supervivencia a 12 y 24 meses fue del 80% y 20%, respectivamente, para el grupo 1, y del 85.7% y 33%, en igual orden, para el grupo 2. Cuando se realizó un análisis de subgrupos y se compararon los participantes en estadio IIIB (9 de 41) con aquellos en estadio IV (32 de 41), la SG fue de 13.99 meses con respecto a 16.07 meses, sin diferencias significativas ($p = 0.9697$). Tampoco hubo diferencias significativas, cuando los subgrupos comparados fueron los pacientes fumadores (36 de 41) con los no fumadores (5 de 41), con una SG de 16.07 meses y 12.05 meses, respectivamente ($p = 0.6571$). Se registró una tendencia hacia una mejor supervivencia en los participantes con un estado funcional de 0 a 1 en la escala ECOG ($n = 30$) en comparación con aquellos con un puntaje de 2 en la ECOG ($n = 7$) (16.07 meses y 12.05 meses, respectivamente, $p = 0.4046$).

En cuanto a la seguridad, los efectos adversos hematológicos de grado III-IV según los criterios del *National Cancer Institute* fueron neutropenia, anemia y trombocitopenia, sin diferencias entre ambos grupos; así como en la neutropenia febril ($p = 1$). En el grupo 1 se encontró mayor toxicidad de grado 3-4 con respecto a la neuropatía sensorial o motora ($p = 0.06$), trombosis venosa profunda ($p = 0.41$), proteinuria ($p = 0.23$), hipertensión ($p = 0.11$) y alopecia de grado II ($p = 0.001$) con respecto al grupo 2. Las náuseas y vómitos y la fatiga fueron similares en ambos grupos ($p = 0.66$).

Discusión y conclusión

Comentan los autores que este estudio comparó los regímenes quimioterapéuticos combinados de bevacizumab más carboplatino más paclitaxel y cisplatino más pemetrexed en cuanto a su eficacia y seguridad en una pequeña muestra de pacientes egipcios con CPCNP no escamoso, sin mutación del EGFR. En el 60% de los casos del primer grupo y en 47.6% del grupo 2 se encontró una respuesta parcial; mientras que la enfermedad se mantuvo estable en el 30% y 42%, respectivamente. Esta tasa de respuesta fue significativa y demostró una actividad comparable de ambos regímenes. La mediana hasta la progresión en ambos grupos fue de seis meses, comparable con una investigación previa. La mediana de la supervivencia fue equivalente en ambos grupos (16 meses), superior a la informada previamente, y refleja un efecto positivo de ambos regímenes. La combinación de bevacizumab, carboplatino y paclitaxel mostró una mayor toxicidad, de grado 3-4, con respecto a cisplatino más pemetrexed en cuanto a la neuropatía sensorial o motora, la trombosis venosa profunda, la proteinuria, la hipertensión y la alopecia de grado 2. No hubo diferencias en cuanto a la toxicidad hematológica, neutropenia febril, náuseas y vómitos.

En conclusión de sus autores, los combinaciones de bevacizumab, carboplatino más paclitaxel y cisplatino más pemetrexed mostraron una eficacia significativa y comparable en el carcinoma broncogénico no escamoso avanzado sin mutación del EGFR. No se encontraron diferencias significativas entre ambos regímenes en cuanto a la toxicidad. Es necesaria la realización de estudios prospectivos para evaluar los marcadores biológicos que permitan seleccionar los pacientes que se beneficien con cualquiera de estos regímenes.



+ Información adicional en
www.siicsalud.com/dato/resiic.php/140418

8 - Terapias Dirigidas a Blancos Moleculares Específicos en el Tratamiento del Melanoma Metastásico

Gibney G, Sondak V

Lancet Oncology 14(8):676-677, Jul 2013

La terapia dirigida contra blancos moleculares específicos está revolucionando el enfoque de pacientes con melanoma metastásico. Si bien los fármacos dirigidos han desplazado, en parte, a la quimioterapia en el campo de la investigación, los regímenes quimioterápicos aún se consideran el tratamiento de primera línea en países donde el acceso a agentes dirigidos es limitado. No obstante, es válido preguntarse si la terapia dirigida está volviendo obsoleta a la quimioterapia, o bien, si la combinación con sustancias moleculares dirigidas a blancos específicos puede dar nueva vida a fármacos cuyo uso ya está consolidado.

Entre los blancos moleculares que se están investigando en la actualidad, se encuentra el del melanoma mutante-BRAF. Otro blanco molecular que ha cobrado gran interés en el último tiempo es el MEK. El inhibidor MEK trametinib ha sido recientemente aprobado por la *Food and Drug Administration*, y otros inhibidores MEK se encuentran en fase de investigación. Tal es el caso del selumetinib, otro inhibidor MEK que ha sido evaluado en combinación con dacarbazina en un ensayo clínico en fase II en pacientes con melanoma mutante-BRAF. Aunque no se alcanzó el objetivo de supervivencia global, el grupo que recibió la combinación obtuvo una mayor tasa de respuesta y una supervivencia libre de progresión más prolongada que el grupo que recibió dacarbazina con placebo. No obstante, el beneficio se vio asociado con una mayor toxicidad. Aunque la combinación de selumetinib más dacarbazina parece ser mejor que la administración de selumetinib en monoterapia, la actividad de este último podría ser inferior a la informada para trametinib en monoterapia.

Actualmente, los inhibidores selectivos BRAF constituyen la terapia de elección para el melanoma metastásico que contiene las mutaciones BRAF Val600Glu y Lys. La combinación de inhibidores BRAF y MEK en pacientes con melanoma mutante BRAF Val600 es una nueva estrategia que parece brindar mejores resultados clínicos. Asimismo, el uso concomitante de inhibidores BRAF y MEK daría mejores resultados que la adición de un inhibidor MEK posterior a la progresión en pacientes que recibieron un inhibidor BRAF en monoterapia.

Además, en sujetos con melanoma metastásico cuyo tumor no contiene la mutación BRAF Val600, los inhibidores MEK también podrían jugar un papel importante. En estos pacientes, las opciones terapéuticas estándares son la inmunoterapia y la quimioterapia, pero en aquellos no elegibles o refractarios a la inmunoterapia podrían utilizarse

inhibidores MEK, combinados con quimioterapia o sin ella. De hecho, se ha informado actividad clínica para los inhibidores MEK en pacientes con melanoma mutante BRAF Leu597Ser y NRAS, ninguno de los cuales respondería a la terapia con inhibidores BRAF.

Sin dudas, los inhibidores MEK son útiles en el tratamiento del melanoma metastásico. Así como el trametinib ha sido aprobado para ser utilizado como terapia de primera línea del melanoma mutante BRAF Val600, los inhibidores MEK también podrían convertirse en elementos clave para el tratamiento de melanomas con mutaciones diferentes a la BRAF Val600. Asimismo, la combinación de un inhibidor MEK con quimioterapia podría ser una estrategia eficaz en determinados pacientes. De todos modos, aunque los paradigmas de tratamiento parecen estar alejándose de la quimioterapia, es probable que las sustancias citotóxicas sigan cumpliendo un papel relevante en el tratamiento del melanoma.

En la actualidad, la terapia dirigida contra blancos moleculares específicos parece estar desplazando a la quimioterapia en el tratamiento del melanoma metastásico. No obstante, los quimioterápicos aún juegan un papel importante en la terapéutica de dicha enfermedad.

 Información adicional en www.sicisalud.com/dato/insic.php/138607

9 - Los Efectos Adversos Provocados por el Tratamiento Podrían Predecir el Beneficio de la Terapia del Cáncer de Mama

Henry N, Stearns V

Journal of Clinical Oncology 31(18):2233-2235, Jun 2013

Se reconoce una mejora del pronóstico de las pacientes con cáncer de mama (CM), atribuido en forma parcial a la terapia sistémica adyuvante. En presencia de receptores hormonales positivos, la administración de tamoxifeno se ha asociado con una destacada mejora de la tasa de mortalidad a largo plazo; sin embargo, cerca de la cuarta parte de las mujeres que reciben el fármaco experimenta recurrencias y fallece como consecuencia del CM. En comparación con el tamoxifeno, se admite que los inhibidores de la aromatasa (IA) se vinculan con una optimización de la supervivencia libre de progresión (SLP). Aun así, una proporción relevante de las pacientes tratadas con IA presentan recurrencias.

No se han definido marcadores clínicos o bioquímicos que permitan identificar de modo individual a las mujeres que se benefician con terapia hormonal. Entre los potenciales parámetros de respuesta inadecuada, se postulan la presencia de elevada expresión del antígeno Ki-67 y la reducida expresión de receptores para estrógenos y progesterona. No obstante, dada la

escasa congruencia de estos factores para predecir la respuesta individual, se recomienda la terapia endocrina en casi todas las pacientes con expresión de receptores hormonales.

En recientes publicaciones, se ha propuesto que la aparición de síntomas asociados con el tratamiento y la modulación de la densidad mamaria podrían constituir factores predictivos precoces de la respuesta a la terapia. En este sentido, se ha señalado que las pacientes que experimentan reacciones vasomotoras durante el primer año de monoterapia con exemestano o tamoxifeno sucedido de exemestano presentaron mayor supervivencia global y SLP, en comparación con las mujeres asintomáticas. En otros protocolos se obtuvieron resultados mixtos, dado que en algunos ensayos se reconoció un valor predictivo de la presencia de artralgias o sofocos para una menor tasa de recurrencias, mientras que en otros estudios no se identificó una correlación entre los síntomas y la supervivencia libre de recidivas. Se admiten las limitaciones para la aplicabilidad clínica de estos potenciales biomarcadores, ya que los informes no se obtuvieron de análisis predefinidos, por lo cual los datos acerca de los síntomas y su magnitud no se recabaron de forma prospectiva y sistemática. Del mismo modo, estos datos correspondían a informes de los profesionales, sin valoración subjetiva por parte de las pacientes.

En otra publicación reciente se procedió al análisis de las mamografías contralaterales de una cohorte de mujeres con CM, con estimación automatizada de la densidad mamaria. Los cambios en esta variable fueron sólo significativos entre las pacientes tratadas con tamoxifeno. Sin embargo, la densidad mamaria absoluta inicial o durante el seguimiento no se correlacionó con el pronóstico. Aun así, una mayor proporción de mujeres tratadas con tamoxifeno con una reducción de la densidad no menor del 20% se mantenían vivas, en comparación con las pacientes que recibieron este tratamiento, pero no presentaron cambios en la densidad. En función de estos datos y de los resultados de otros estudios, se postula que, si la densidad mamaria constituye una variable predictiva de la supervivencia, podría utilizarse como biomarcador precoz durante el tratamiento para definir la continuidad de un régimen terapéutico o su modificación.

Para futuros estudios de evaluación de la terapia endocrina, se reconoce la importancia del registro prospectivo de la evaluación subjetiva de las pacientes al comienzo de los protocolos y durante el seguimiento, así como del cumplimiento terapéutico y del uso concomitante de otras terapias, farmacológicas o no farmacológicas, para el abordaje de los síntomas secundarios al tratamiento. La información reunida podría ser útil para el asesoramiento de las pacientes que reciben hormonoterapia, tanto para mejorar la adhesión al tratamiento como para brindar recomendaciones terapéuticas personalizadas.

10 - El Tiempo hasta el Fracaso Bioquímico Predice el Resultado de la Radioterapia de Modalidad Combinada en Cáncer de Próstata de Alto Riesgo

Shilkrut M, McLaughlin W, Hamstra D y colaboradores

International Journal of Radiation Oncology Biology Physics
86(4):721-728, Jul 2013

Debido a la larga historia natural del cáncer de próstata, se han evaluado varios marcadores pronósticos y criterios sustitutos de valoración para mortalidad específica y supervivencia global luego de radioterapia. El fracaso bioquímico ha demostrado ser un mal marcador pronóstico y mal criterio de valoración, dado que presenta baja especificidad para metástasis a distancia y mortalidad específica por esta enfermedad. El nadir de antígeno prostático específico (APE), la velocidad de este antígeno y su tiempo de duplicación dependen del número de muestras recogidas y del tiempo de seguimiento, son modificados por los cambios luego de la radioterapia y no lograron satisfacer los requerimientos para ser considerados criterios sustitutos de valoración cuando se evaluaron en un análisis prospectivo de individuos sometidos a radioterapia externa y privación androgénica a largo plazo.

El período transcurrido hasta el fracaso bioquímico (TFB) fue postulado recientemente como un factor pronóstico para mortalidad específica y supervivencia global luego de la radioterapia externa para cáncer de próstata. Se cree que el umbral ideal para la correlación con la aparición de metástasis y mortalidad específica es de 18 meses, y se demostró que el TFB es independiente de otros factores predictores bien establecidos, como el puntaje de Gleason, los niveles de APE y el estadio clínico T, de mayor valor pronóstico y menor dependencia del tiempo que la duplicación de APE, y no son afectados por el momento en el que se miden o el uso de terapias secundarias. Además, el TFB ha sido validado en muestras analizadas prospectivamente y retrospectivamente, de pacientes que recibieron radioterapia a dosis convencionales, con privación androgénica o sin ella, radioterapia externa con dosis progresivas o bien radioterapia de rescate.

La braquiterapia y la privación androgénica afectan la dinámica del APE, pero se desconoce si modifican la utilidad del TFB como factor pronóstico. El objetivo del presente estudio fue validar el valor pronóstico de este marcador a los 18 meses, tanto para metástasis a distancia como para mortalidad específica por cáncer de próstata, en pacientes con esta enfermedad, de alto riesgo, sometidos a radioterapia externa a dosis progresivas o bien radioterapia de modalidad combinada.

Se identificaron pacientes que hubieran sufrido un fracaso bioquímico de una cohorte de 958 individuos con cáncer de próstata de alto riesgo clínicamente localizado (APE > 20 ng/ml, puntaje de Gleason de 8 a 10 o estadio T3 o T4), de los cuales 510 habían recibido radioterapia externa a dosis progresivas (REDP) o bien radioterapia externa de modalidad combinada

(REMC), combinación de radioterapia externa pelviana y braquiterapia prostática a dosis bajas. La edad del primer grupo de pacientes era mayor, y su riesgo por la enfermedad era mayor, en comparación con quienes recibieron REMC. La mediana del tiempo de seguimiento fue de 63.2 meses en toda la cohorte, similar en ambos grupos. Del total de individuos tratados, 175 presentaron fracaso bioquímico, de los cuales 133 habían recibido REDP.

La REDP se realizó mediante planificación tomográfica en tres dimensiones o modulación por intensidad para ser dirigida a un volumen que abarcará la glándula prostática, las vesículas seminales y los ganglios linfáticos pelvianos. La mediana de la dosis administrada a la próstata fue de 78.3 Gy. Además, la REMC consistió en la irradiación de ganglios linfáticos pelvianos a dosis de 45 Gy (mediana), antes de realizar braquiterapia intersticial permanente con Pd¹⁰³ o I¹²⁵ o después de ella. La mediana de la dosis mínima para abarcar 90% del volumen buscado fue de 120.4 Gy cuando se utilizó Pd¹⁰³ y de 112.6 Gy en los 79 hombres a quienes se administró I¹²⁵. Se prescribió privación androgénica a discreción del médico tratante y se utilizó con mayor frecuencia y por más tiempo en quienes recibieron REDP.

Se realizó un seguimiento mediante examen físico y determinación de los valores de APE a intervalos de 3 y 6 meses durante los primeros 5 años, y luego cada 6 a 12 meses. Se utilizó la definición de Phoenix de fracaso bioquímico (el nadir más 2 mg/ml) y se calculó el TFB desde el final de todos los tratamientos hasta la fecha en que se constató este fenómeno.

Con el fin de comparar las características clínicas y de tratamiento se realizó un análisis de variancia y la prueba de *chi* al cuadrado. Se efectuaron comparaciones univariadas por el método de Kaplan-Meier y la prueba de *log rank*, y análisis multivariado por el modelo de regresión de riesgos proporcionales de Cox. Se consideró significativo un valor de $p < 0.05$.

Los pacientes que recibieron REMC presentaron enfermedad de menor riesgo y menores tasas de fracaso bioquímico, metástasis a distancia y mortalidad específica por cáncer de próstata. Se observó el fracaso bioquímico en 175 individuos, metástasis a distancia en 90 y mortalidad específica en 69, de los cuales pertenecían al grupo tratado con REMC 42, 24 y 19 hombres, respectivamente. La mediana del tiempo de seguimiento luego de la aparición de fracaso bioquímico fue de 27.9 meses, sin diferencia significativa entre los tratamientos. Las características basales de los individuos que sufrieron fracaso bioquímico fueron similares en ambos grupos, a excepción de la distribución del puntaje de Gleason, dado que una mayor proporción de quienes recibieron REMC presentaban puntajes de 8 a 10 (70% frente a 52%, $p = 0.02$).

La mediana de TFB fue de 24 meses en el grupo de REDP y de 18.9 meses en quienes recibieron REMC, con una diferencia no significativa ($p = 0.055$). En el grupo tratado con REDP, en el 50% de quienes sufrieron fracaso bioquímico se observó metástasis a distancia y el 38% falleció por cáncer de próstata, lo que representó el 76% de quienes tenían metástasis. En el grupo que recibió REMC, estos porcentajes fueron 57%, 45% y 79%, respectivamente. No se observó una diferencia significativa en la tasa de metástasis a distancia ($p = 0.65$) o mortalidad por esta enfermedad ($p = 0.38$) luego de la aparición de fracaso bioquímico según el tratamiento recibido.

En quienes se observó fracaso bioquímico, aquellos que habían recibido REMC presentaron una tendencia a mayor tasa de metástasis a distancia ($p = 0.09$) y mortalidad por cáncer de próstata ($p = 0.19$). En aquellos en quienes se observó TFB ≤ 18 meses, fue mayor el riesgo de tener metástasis a distancia ($p < 0.0001$, *hazard ratio* [HR] 3.7, intervalo de confianza [IC] 95%: 2.3 a 5.9) y mortalidad por esta enfermedad ($p < 0.0001$, HR 4.5, IC 95%: 2.7 a 7.6) que quienes presentaban TFB > 18 meses, independientemente del tratamiento administrado y de que hubieran recibido privación androgénica o no. Sin embargo, en el grupo en el que el TFB fue > 18 meses, quienes habían recibido REMC presentaron mayores tasas de metástasis a distancia ($p = 0.052$, HR 2.0, IC 95%: 0.85 a 4.6) y mortalidad por cáncer de próstata ($p = 0.045$, HR 2.4, IC 95%: 0.80 a 7.3).

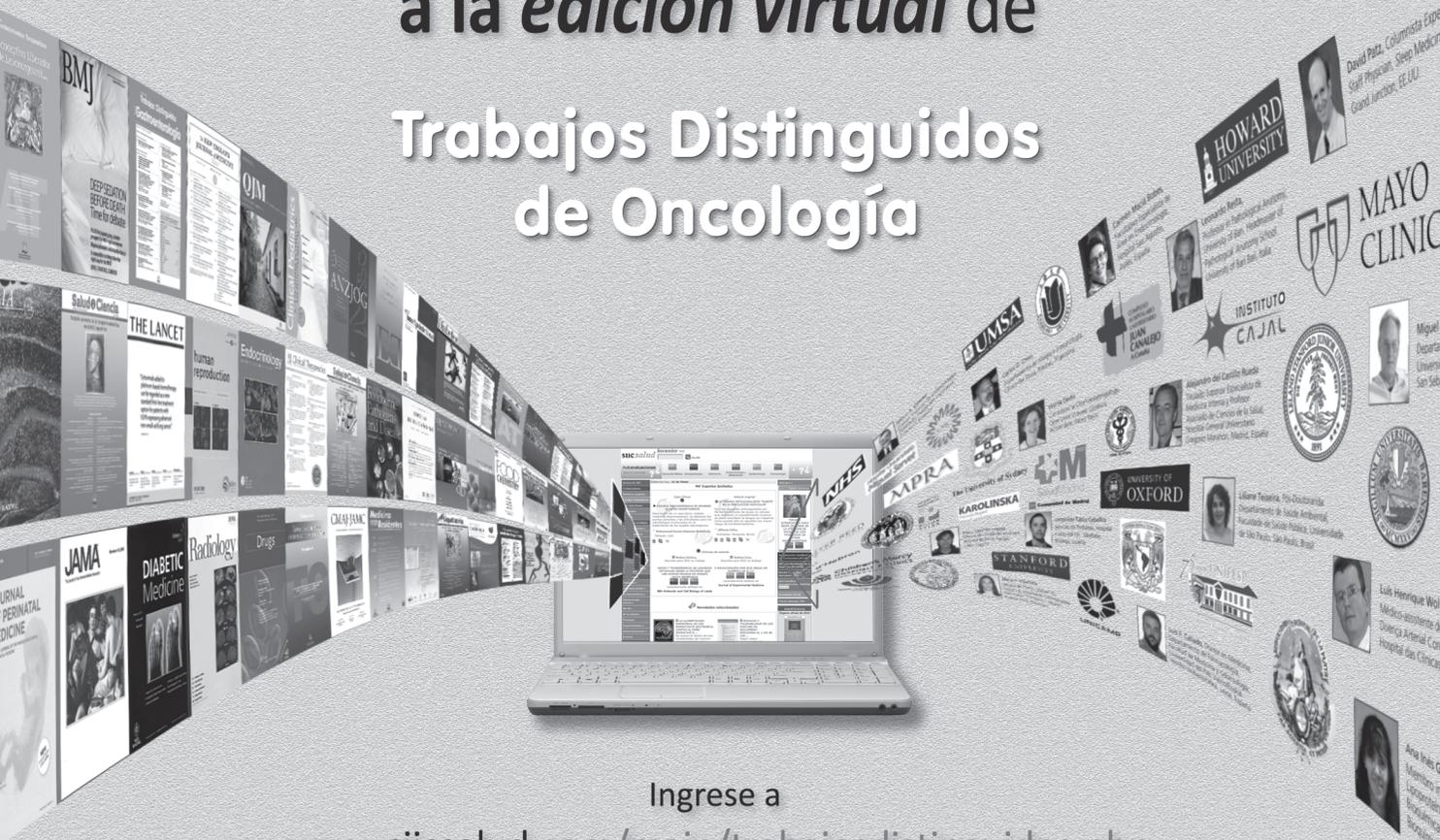
Para el análisis multivariado se realizaron controles por edad, niveles de APE previos al tratamiento, estadio clínico, puntaje de Gleason, uso y duración de privación androgénica, tipo de radioterapia administrada y TFB. Se detectó que sólo los puntajes de Gleason de 9 o 10 y el TFB < 18 meses se correlacionaban con un mayor riesgo de metástasis a distancia y mortalidad específica por la enfermedad, y la privación androgénica ≥ 24 meses se correlacionaba con menor riesgo de metástasis a distancia, pero no con la mortalidad específica. No se demostró que la REMC se asociara en forma independiente con mayores tasas de progresión clínica en casos de fracaso bioquímico > 18 meses, a pesar de los hallazgos del análisis univariado, posiblemente porque este grupo presentaba una mayor proporción de individuos con puntaje de Gleason entre 8 y 10.

Este estudio apoya resultados de investigaciones anteriores en las que se estableció que el TFB era un buen factor predictor de metástasis a distancia y mortalidad específica en casos de cáncer de próstata, especialmente cuando se evalúa a un umbral de 18 meses. El presente estudio fue el primero en validar la utilidad del TFB para el pronóstico de pacientes tratados con combinación de braquiterapia, radioterapia externa pelviana y privación androgénica. La presencia de TFB < 18 meses se correlacionó, tanto en REMC como en REDP (sin diferencia significativa), con aproximadamente 4 veces mayor riesgo de metástasis a distancia y mortalidad específica, y el puntaje de Gleason de 9 a 10 también se asoció con peor pronóstico en cuanto a estos dos criterios.



Amplíe el contenido
del ejemplar impreso.

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



Ingrese a

www.siicsalud.com/main/trabajosdistinguidos.php

Consulte los números anteriores en
www.trabajosdistinguidos.com

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



Sociedad Iberoamericana
de Información Científica

Este estudio confirma el valor pronóstico del TFB para metástasis a distancia y mortalidad específica en pacientes con cáncer de próstata de alto riesgo que reciben radioterapia combinada y privación de andrógenos, especialmente cuando el umbral es de 18 meses. Se demostró que el TFB es un marcador independiente del tipo de tratamiento y del uso de privación androgénica.

 Información adicional en www.siicsalud.com/dato/resiic.php/138760

11 - Fundamentos de la Pesquisa de Cáncer de Mama en Pacientes con Antecedentes de Radioterapia Torácica

Yahalom J

Journal of Clinical Oncology 31(18):2240-2242, Jun 2013

La aplicación de normativas apropiadas para el seguimiento a largo plazo de los pacientes que han sobrevivido al cáncer se considera un recurso de gran valor para mejorar la calidad de atención, reducir la variabilidad en la práctica clínica y disminuir los costos. En este contexto, se enfatiza en la necesidad de recomendaciones fundamentadas en la bibliografía para las pruebas de diagnóstico por imágenes, en relación con la detección precoz del cáncer de mama (CM) asociado con tratamientos oncológicos previos. El incremento del riesgo de esta complicación en mujeres que han sido expuestas a altas dosis de radiación para la terapia del linfoma de Hodgkin (LH) ha sido uno de los motivos de pesquisa del CM en estas pacientes en las últimas décadas. La entonces denominada radioterapia radical se consideró durante períodos prolongados como el primer abordaje curativo del LH e incluía la irradiación de casi la totalidad de los grupos ganglionares y el bazo, así como ambas axilas, las áreas infraclaviculares y el mediastino. Por consiguiente, las mujeres jóvenes con LH recibían una acentuada dosis de radiación a nivel mamario.

Con la aparición de la quimioterapia como tratamiento de primera línea del LH, la radioterapia se convirtió en un componente del abordaje combinado, sin necesidad de la terapia radiante radical. En la actualidad, el riesgo de CM en las mujeres con antecedentes de LH varía en forma considerable según la localización del campo de irradiación y de la dosis administrada. En función de la edad de exposición a la terapia radiante y sobre la base de la información de la modalidad de radioterapia radical, el exceso absoluto de riesgo de CM en estas mujeres es de 20 a 80 casos cada 10 000 pacientes al año. Este mayor riesgo se incrementa a partir de los 8 años de la radioterapia; hacia los 40 a 45 años de vida, el 10% a 20% de las pacientes tratadas en su juventud con terapia radiante a

altas dosis en la región mamaria pueden presentar CM. En comparación, el riesgo acumulado de CM a los 45 años en la población general es de sólo 1%.

Se ha sugerido que el incremento del riesgo de CM en las pacientes que han recibido radioterapia en la región torácica se asemeja al aumento del riesgo descrito en mujeres con mutaciones del gen *BRCA*. No obstante, no se ha demostrado que la presencia de factores familiares o genéticos eleve el riesgo de CM en mujeres que recibieron radioterapia como tratamiento del LH.

Se reconoce que la resonancia magnética (RM) ha optimizado la detección precoz de CM en estas pacientes. La sensibilidad de la RM para el diagnóstico de CM en pacientes de alto riesgo por antecedentes familiares constituyó un fundamento para proponer la pesquisa con esta técnica en mujeres que recibieron radioterapia en la juventud. En la actualidad, en la mayoría de las normativas, se propone que las pacientes irradiadas antes de los 30 años requieren RM de pesquisa del CM, además de la realización de la mamografía. Sin embargo, la RM se caracteriza por su baja disponibilidad, al tiempo que no se ha definido si esta modalidad de pesquisa del CM en estas pacientes de alto riesgo se vincula con beneficios en términos de supervivencia. En estudios de reciente publicación, se ha informado que la adición de la RM en la pesquisa de CM en mujeres con antecedentes de terapia radiante en la juventud incrementa la tasa de detección en un 4.4%, en comparación con el cribado con mamografía solamente. En estos modelos, se informó que la tasa de falsos positivos para la RM se redujo con el tiempo, en concordancia con otros análisis de métodos de pesquisa.

De este modo, en mujeres con irradiación torácica durante la juventud por antecedentes de LH, la recomendación de cribado anual combinado con RM y mamografía se fundamenta en datos científicos de alta calidad. De todas maneras, se advierte que la epidemiología de las mujeres con LH tratadas con radioterapia se ha modificado con el uso de campos limitados y la menor irradiación mamaria. En este contexto, el abordaje individualizado en función de la dosis y el volumen de tejido expuesto a la radioterapia podría constituir una opción útil.

 Información adicional en www.siicsalud.com/dato/insiic.php/138629

12 - Estrategias para la Potencial Personalización de la Pesquisa del Cáncer Colorrectal

Gellad Z

Lancet Oncology 14(8):673-675, Jul 2013

Se describe una menor incidencia de carcinoma colorrectal y de la mortalidad asociada con la enfermedad en las últimas décadas. Entre los factores asociados con esta reducción se citan los programas

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

de pesquisa, la exéresis de pólipos preneoplásicos y la detección del carcinoma colorrectal en estadios precoces. El cribado mediante colonoscopia no sólo permite el diagnóstico precoz y la remoción de los pólipos, sino que previene la aparición del cáncer, sobre la base de la teoría de la progresión de adenoma a carcinoma en las lesiones colónicas. Además, se postula que la tasa de detección de los adenomas constituye un factor predictivo del riesgo de cáncer en los intervalos entre cada endoscopia.

No obstante, se advierte que alrededor del 50% de los individuos sometidos a colonoscopia en EE.UU. presentan al menos un adenoma, pero el riesgo de carcinoma colorrectal para toda la vida es de sólo el 5%. Esta discrepancia podría resultar un marcador de que no todos los adenomas evolucionan con transformación maligna, o bien de que los métodos actuales no permiten definir con certeza qué lesiones progresarán al cáncer o cuáles permanecerán estables o remitirán.

Se especula que, en virtud de la mayor detección de pólipos lograda con las nuevas tecnologías, los avances en la pesquisa endoscópica permitirán una mejor selección de aquellas lesiones que requieren exéresis, en contraposición de aquellos pólipos que no necesitan extirparse. Esta optimización del procedimiento podría asociarse con mayor seguridad, menor costo y mejora de la eficacia de la pesquisa del carcinoma colorrectal. En este sentido, en una reciente publicación, se ha señalado la potencial utilidad de la cuantificación de la tasa de crecimiento de los pólipos pequeños mediante colografía por tomografía computarizada *in vivo*. En este ensayo, se comprobó que no todas las lesiones tienden al crecimiento, mientras que algunos pólipos, incluso, se resuelven sin intervención. Asimismo, el análisis volumétrico de la tasa de crecimiento se relaciona con un mayor poder de discriminación, en comparación con la medición lineal que se realiza durante la endoscopia. Se destaca que las características del crecimiento volumétrico permitirían, además, predecir la presencia de parámetros histológicos avanzados en pólipos pequeños, con la posibilidad de personalizar la pesquisa del carcinoma colorrectal.

No obstante, aún debe definirse si estos resultados se mantienen a largo plazo, así como la potencial generalización a cohortes más numerosas. Además, se admite la necesidad de considerar la voluntad de los pacientes para mantener la vigilancia sobre los pólipos sin proceder a la exéresis de esas lesiones. Incluso en el contexto de estas limitaciones, esta nueva información constituye un paso relevante hacia el enfoque de estrategias individualizadas para el cribado del carcinoma colorrectal. La posibilidad de cuantificar el crecimiento de los pólipos *in vivo* mediante la colografía por tomografía computarizada podría agregar datos a otros métodos de diagnóstico (genómica, determinación de vías de señalización), así como facilitar la evaluación de intervenciones para diferir o detener el crecimiento de los pólipos.

13 - Potencial Enfoque Individualizado del Cáncer Localmente Avanzado de Cabeza y Cuello

Vokes E, Seiwert T

Lancet Oncology 14(8):672-673, Jul 2013

El gen que codifica al receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR) se expresa en forma excesiva en la mayoría de los pacientes con carcinoma escamoso de cabeza y cuello (CECC). Tanto los anticuerpos monoclonales (cetuximab, panitumumab) y los inhibidores de la tirosina quinasa (erlotinib, gefitinib) con especificidad relativa para el EGFR, por un lado, como los fármacos de mayor espectro (afatinib, dacomitinib), por el otro, se indican como antagonistas del EGFR. En cambio, la molécula HER3, vinculada con la heterodimerización del EGFR y con otras vías de señalización, se caracteriza por su ausencia de actividad de quinasas, por lo cual estos fármacos no inhiben su acción. Se advierte que la expresión aumentada del gen *EGFR* se asocia con mal pronóstico en pacientes con CECC, si bien no es un marcador predictivo de la respuesta a los inhibidores del EGFR.

El cetuximab es un anticuerpo monoclonal quimérico que se une en forma competitiva con el EGFR; este fármaco ha sido aprobado para la terapia del carcinoma colorrectal y el CECC. Si bien se asocia con una mayor supervivencia de los pacientes con CECC localmente avanzado cuando se agrega a la radioterapia, no se describen ventajas en la supervivencia en aquellos sujetos en los cuales se adiciona cetuximab a la quimiorradioterapia. Además, el panitumumab es un anticuerpo monoclonal que ha sido aprobado para la terapia del carcinoma colorrectal metastásico. En el reciente estudio SPECTRUM, se describió un incremento no significativo de la mediana de supervivencia global en aquellos individuos con CECC recurrente en los cuales se adicionaba panitumumab a la quimioterapia. Asimismo, se señaló un aumento significativo en la supervivencia libre de progresión. Si bien la ausencia de ventajas de significación estadística en la supervivencia global permite señalar que la combinación de quimioterapia y cetuximab es aún la terapia de elección en estos enfermos, en el ensayo se obtuvieron otros datos de interés. En este sentido, se advierte la importancia de la cepa oncogénica (tipo 16) del virus del papiloma humano (HPV) en la patogenia del CECC, en especial en sujetos jóvenes y con metástasis precoces en los ganglios cervicales. Estos pacientes parecen caracterizarse por un mejor pronóstico, en comparación con los individuos con CECC convencional y relacionado con el consumo de alcohol y tabaco. La asociación del CECC con el HPV puede reconocerse mediante la detección directa de ácidos nucleicos o proteínas virales, o bien por medio de marcadores indirectos como el antígeno p16. Sin embargo, la inmunohistoquímica para identificación de p16 no se recomienda en caso de localización diferente a la orofaringe. En un análisis de subgrupos del ensayo SPECTRUM, se informó que los sujetos con tumores p16 negativos que recibieron panitumumab experimentaron

una mediana de supervivencia global significativamente superior a los participantes del grupo de control, sin diferencias considerables con los individuos con tumores p16 positivos. Se postuló que la expresión de este biomarcador podría predecir la respuesta a la terapia con panitumumab.

Se señala que los CECC asociados con HPV difieren de aquellas neoplasias no relacionadas con el virus. Por consiguiente, este subanálisis podría dar lugar a repercusiones relevantes, en relación con el tratamiento de los pacientes con enfermedad avanzada a nivel locorregional. Aunque se admite la necesidad de valoración de estos resultados, se enfatiza en la necesidad de biomarcadores predictivos en los pacientes con CECC; en este sentido, el estudio SPECTRUM parece representar un primer paso en esta investigación.

 Información adicional en www.siicsalud.com/dato/insic.php/138662

14 - Duración Óptima del Tratamiento con Trastuzumab en Pacientes con Cáncer de Mama HER2-Positivo

Montemurro F

Lancet Oncology 14(8):678-679, Jul 2013

Numerosos estudios aleatorizados llevados a cabo en la última década han brindado indicios de que el anticuerpo monoclonal anti-HER2 trastuzumab, administrado ya sea en forma concomitante o secuencial con quimioterapia adyuvante por 12 meses, incrementa la tasa de curación en mujeres con cáncer de mama operable HER2-positivo. No obstante, llama la atención que la elección de 12 meses para la duración de la terapia es más empírica que basada en datos fehacientes. De hecho, la duración óptima del tratamiento aún se desconoce.

En el caso de enfermedad metastásica, la interrupción del tratamiento con trastuzumab en un paciente que responde al tratamiento casi siempre lleva a la progresión de la enfermedad. Esta observación avalaría la posibilidad de administrar el trastuzumab por un período más prolongado. De forma inversa, en mujeres con cáncer de mama operable, dos estudios han sugerido que, cuando trastuzumab se administra en forma concomitante con quimioterapia por un lapso de 9 semanas a 6 meses, la reducción en el riesgo de recidiva es similar al de los regímenes de tratamiento más prolongados. Un período más corto para el tratamiento con trastuzumab es una opción atractiva por muchas razones, entre ellas, la reducción de la toxicidad y los costos.

En 2012, se publicaron los resultados de dos estudios que abordaron este tema. Uno de ellos comparó la terapia con trastuzumab por 1 año frente a 2 años administrada en forma secuencial a la quimioterapia adyuvante. Este ensayo no encontró beneficio adicional alguno para el tratamiento de 2 años. El otro estudio no

fue capaz de probar la no inferioridad del tratamiento adyuvante con trastuzumab por 6 meses contra el de 12 meses sobre la supervivencia libre de enfermedad, que era el criterio principal de valoración considerado. Por lo tanto, la información aportada por estos ensayos confirma la duración de 12 meses como estándar aceptado para el tratamiento con trastuzumab.

Sin embargo, el segundo estudio reveló diferencias en las ventajas brindadas por el tratamiento de 12 meses por sobre el de 6 meses al dividir a los pacientes según la estrategia de tratamiento (trastuzumab administrado en forma concomitante o secuencial con la quimioterapia) y según el estado del receptor hormonal. Este dato brindaría información crucial para personalizar el tratamiento en pacientes con tumores HER2-positivo.

El estado del receptor hormonal representa una capacidad biológica diferente de respuesta al tratamiento. En pacientes con tumores HER2-positivo, la mayoría de los efectos adyuvantes podrían suceder de manera temprana durante la terapia, posiblemente durante la administración concomitante de la quimioterapia y el trastuzumab. De hecho, la administración de quimioterapia y agentes específicos anti-HER2 suministrados entre 3 y 6 meses antes de la cirugía es la estrategia que alcanza tasas más altas de respuesta patológica completa, un indicador conocido de eficacia clínica a largo plazo. De todos modos, se requieren más estudios para evaluar una duración más corta del tratamiento con trastuzumab adyuvante, en los que se deberá poner especial atención en el diseño del estudio y en la selección de los pacientes.

Aunque los resultados de los ensayos llevados a cabo hasta el momento no alterarían las pautas de la práctica clínica actual, sus hallazgos avalan el concepto de que el tratamiento de los pacientes con cáncer de mama operable HER2-positivo requiere estrategias más individualizadas. En este sentido, la duración del tratamiento con trastuzumab constituye uno de los componentes más importantes en la elección de una estrategia terapéutica personalizada.

Si bien la información actualmente disponible avala una duración de 12 meses para el tratamiento adyuvante con trastuzumab en el cáncer de mama HER2-positivo, parece ser necesario implementar una estrategia personalizada que tome en cuenta factores, como el tipo de tratamiento (administración concomitante o secuencial con la quimioterapia) y el estado del receptor hormonal.

 Información adicional en www.siicsalud.com/dato/insic.php/138609

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

Contacto directo

Trabajos Distinguidos Oncología 23 (2014) 29

con expertos

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

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

Médico o institución consultante

Correo electrónico (e-mail).....

Domicilio profesional

C.P..... Localidad..... País..... Teléfono.....

desea consultar al Dr.....lo siguiente:

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

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

.....

.....

Firma

Aclaración

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

con autores distinguidos

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

TD N°	Título	Dirección
A	La relación entre la epidemiología...	• Dr. Corrado Magnani. University of Eastern Piedmont, Cancer Epidemiology, 28100, Novara, Italia
1	Matriz por Hidridación Genética Comparada...	• Dr. M. Arnedos. Institut Gustave Roussy, U981, Villejuif, Francia.
2	Melanoma de Axila en Estadío III: Patrones...	• Dr. M. B. Pinkham. Department of Radiation Oncology, University of Queensland, Brisbane, Wollomb, Queensland, Australia
3	Bevacizumab en Pacientes Mayores con Cáncer...	• Dr. G. Aprile. Department of Medical Oncology, University Hospital Santa Maria della Misericordia, Udine, Italia.
4	Análisis del Genotipo hOGG1 como Marcador...	• Dr. E. J. Kim. Chungbuk National University, Cheongju, Corea del Sur.
5	Mecanismos Moleculares Clave en la Invasión...	• Dr. K. N. Syrigos. Sotiria General Hospital, Athens School of Medicine, Atenas, Grecia.
6	Resultados de un Estudio Aleatorizado...	• Dr. G. D. Demetri. Dana-Farber Cancer Institute, Ludwig Center, MA 02215, Boston, Massachusetts, EE.UU.
7	Estudio Comparativo para Analizar...	• Dr. T. El Nahas. Department of Clinical Oncology, Cairo University, El Cairo, Egipto.
8	Terapias Dirigidas a Blancos Moleculares...	• Dr. G. T. Gibney. Department of Cutaneous Oncology, H. Lee Moffitt Cancer Center and Research, Institute, FL 33612, Tampa, Florida, EE.UU.
9	Los Efectos Adversos Provocados...	• Dr. N. L. Henry. University of Michigan, Comprehensive Cancer Center, Ann Arbor, EE.UU.
10	El Tiempo hasta el Fracaso Bioquímico Predice...	• Dr. D. A. Hamstra. Department of Radiation Oncology, University of Michigan Health System, Ann Arbor, Michigan, EE.UU.
11	Fundamentos de la Pesquisa de Cáncer...	• Dr. J. Yahalom. Memorial Sloan-Kettering Cancer Center, Nueva York, EE.UU.
12	Estrategias para la Potencial Personalización...	• Dr. Z. Gellad. Durham VA Medical Center, Duke Clinical Research Institute, NC 27705, Durham, Carolina del Norte, EE.UU.
13	Potencial Enfoque Individualizado del Cáncer...	• Dr. E. E. Vokes. Section of Hematology/Oncology, Department of Medicine, University of Chicago, IL 60637, Chicago, Illinois, EE.UU.
14	Duración Óptima del Tratamiento...	• Dr. F. Montemurro. Institute for Cancer Research and Treatment, Unit of Investigative Clinical Oncology, Piedmont Oncology Foundation, Italia

Autoevaluaciones de lectura

Trabajos Distinguidos Oncología 23 (2014) 30

Por cada artículo extenso de Trabajos Distinguidos se formula una pregunta, con cuatro opciones de respuesta. La correcta, que surge de la lectura atenta del respectivo trabajo, se indica en el sector Respuestas correctas, acompañada de su correspondiente fundamento escrito por el especialista que elaboró la pregunta.

TD N°	Enunciado	Seleccione sus opciones
1	¿Cuál de estos métodos, en asociación con la pesquisa de mutaciones relevantes, podría ser útil para identificar las pacientes con cáncer de mama que podrían recibir terapias individualizadas?	A) La inmunofluorescencia directa. B) La hibridación genética comparada. C) La lisis de células tumorales. D) Todas con aplicables.
2	¿Cuál es el tipo de melanoma más común?	A) Melanoma lentigo maligno. B) Melanoma de extensión superficial. C) Melanoma lentiginoso acral. D) Melanoma mucoso.
3	¿Cuál es el efecto adverso más frecuente del bevacizumab?	A) Los eventos tromboembólicos arteriales. B) Los eventos tromboembólicos venosos. C) La proteinuria. D) La hipertensión.
4	¿Cuál es la función de la glucosilasa codificada en el gen <i>hOGG1</i> ?	A) Catalizar la escisión de la base 8-oxoguanina del ADN. B) Activar la superóxido dismutasa. C) Suprimir la replicación del ADN defectuoso. D) Activar p53 para iniciar la apoptosis celular.
5	¿Cuál es la cascada de eventos en las metástasis del cáncer de pulmón?	A) El desprendimiento de las células tumorales de la matriz extracelular. B) La invasión de los tejidos vecinos y la membrana basal. C) La intravasación en el sistema sanguíneo o los vasos linfáticos y la extravasación a un sitio distal con la formación de la lesión metastásica. D) Todos ellos.
6	¿Cuáles son los beneficios asociados con el tratamiento de mantenimiento con ridaforolimus en los enfermos con sarcomas metastásicos que respondieron a la quimioterapia convencional?	A) El tratamiento de mantenimiento con ridaforolimus se asocia con mejoría de la supervivencia libre de progresión. B) Reduce el tamaño de la lesión blanco. C) Ambos. D) Ningún beneficio.
7	¿Cuáles son los regímenes de tratamiento combinados de primera línea para el cáncer de pulmón de células no pequeñas (CPCNP) en estadios avanzados?	A) Bevacizumab más paclitaxel más carboplatino. B) Bevacizumab más pemetrexed más carboplatino. C) Cisplatino más pemetrexed. D) A y C son correctas.

Respuestas correctas

TD N°	Respuesta	Fundamento
1	B	La hibridación genética comparada es un recurso factible en el contexto de la práctica cotidiana, en forma independiente de la matriz elegida; en combinación con la pesquisa de mutaciones relevantes, este método permitiría seleccionar las pacientes para la indicación de tratamientos antitumorales específicos.
2	B	Melanoma de extensión superficial. El melanoma de extensión superficial es el tipo más frecuentemente observado. En general, es plano e irregular en forma y color, con sombras variables de negro y marrón; es más común en personas de piel blanca.
3	D	La hipertensión. El efecto adverso más frecuente del bevacizumab es la hipertensión, debido a la inhibición sistémica de la señalización del factor de crecimiento endotelial vascular.
4	A	Catalizar la escisión de la base 8-oxoguanina del ADN. El gen 8-oxoguanina ADN glucosilasa 1 de seres humanos (<i>hOGG1</i>) codifica una glucosilasa que cataliza la escisión de esta base del ADN que presenta daño oxidativo.
5	D	Todos ellos. La cascada de eventos en las metástasis del cáncer de pulmón comprende el desprendimiento de las células tumorales de la matriz extracelular y su degradación; la invasión de los tejidos vecinos y la membrana basal; la intravasación en el sistema sanguíneo o los vasos linfáticos y la extravasación a un sitio distal con la formación de la lesión metastásica.
6	Ambos.	Luego de la quimioterapia estándar, la terapia de mantenimiento con ridaforolimus retrasa la progresión del tumor y prolonga la supervivencia libre de progresión.
7	A y C son correctas.	La combinación de bevacizumab, con paclitaxel y carboplatino se aprobó como terapia de primera línea para el CPCNP no escamoso localmente avanzado, recurrente o metastásico; mientras que la combinación de pemetrexed/cisplatino está aprobada como terapia de primera línea para el mesotelioma pleural maligno y para el CPCNP no escamoso avanzado.