

Colección

Trabajos Distinguidos

Serie

Oncología

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

Volumen 23, Número 3, Agosto 2014

Dirección, Comité de expertos, Fuentes científicas 3

Artículos distinguidos

- A - Expresión del factor de crecimiento del endotelio vascular en carcinomas serosos de ovario y su efecto sobre la proliferación tumoral**
Gayatri Ravikumar, SIIC 4

Informes seleccionados

Reseñas seleccionadas

- 1 - Segunda Conferencia de Consenso de la ESMO sobre Cáncer de Pulmón: Terapia de Primera, Segunda o Futura Línea en el Cáncer de Pulmón Avanzado de Células No Pequeñas**
Besse B, Adjei A, Peters S y col.
Annals of Oncology, May 2014 6
- 2 - Consecuencias de la Ooforectomía sobre la Incidencia de Cáncer y la Mortalidad en Pacientes con la Mutación BRCA1 o BRCA2**
Finch A, Lubinski J, Narod S y col.
Journal of Clinical Oncology, Feb 2014 8
- 3 - Revisión Sistemática de la Rentabilidad de los Anticuerpos Monoclonales en el Cáncer Colorrectal Metastásico**
Lange A, Prenzler A, Schulemburg J y col.
European Journal of Cancer
50(1):40-49, Ene 2014 10
- 4 - Los Tumores Pequeños se Asocian con la Aparición de Enfermedad Renal Crónica después de la Nefrectomía Radical en los Pacientes con Carcinoma de Células Renales**
Gyun Jeon H, Choo S, Lee H y col.
European Journal of Cancer
50(1):64-69, Ene 2014 12
- 5 - Identificación de Células Iniciadoras de Tumores Cerebrales mediante el Marcador de Células Madre Aldehído Deshidrogenasa**
Choi S, Lee J, Kim S y col.
European Journal of Cancer
50(1):137-149, Ene 2014 14
- 6 - Factores Pronósticos en las Personas Mayores con Mesotelioma Pleural Maligno: Resultados de una Encuesta Multicéntrica**
Ceresoli G, Grosso F, Botta M y col.
British Journal of Cancer, Jun 2014 16

Novedades seleccionadas

- 7 - Influencia del Tratamiento Regular con Aspirina en la Evolución de los Pacientes con Cáncer de Colon**
Reimers M, Bastiaannet E, Liefers G y col.
JAMA Internal Medicine 174(5):732-739, May 2014 20
- 8 - La Dosificación de los Fármacos Anticancerosos Orales puede Afectar la Eficacia del Tratamiento**
Prasad V, Massey P, Fojo T
Journal of Clinical Oncology 32(15):1620-1629, Abr 2014 .. 22
- 9 - Eficacia de la Enzalutamida en Enfermos con Cáncer de Próstata en Estadio Avanzado**
Bianchini D, Lorente D, de Bono J y col.
European Journal of Cancer 50(1):78-84, Ene 2014 23
- 10 - Evolución de los Enfermos con Metástasis Peritoneales de Origen Desconocido**
Thomassen I, Verhoeven R, de Hingh I y col.
European Journal of Cancer 50(1):50-56, Ene 2014 25

Más Novedades seleccionadas 27-28
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
Administración Hospitalaria	3
Anatomía Patológica	A, 1, 2, 4, 6, 7, 9, 10
Atención Primaria	6
Bioquímica	A, 2, 4, 5, 7, 9, 10
Cardiología	4
Cirugía	2, 4, 6, 10
Diabetología	4
Diagnóstico por Imágenes	4, 10
Diagnóstico por Laboratorio	1-4, 9, 10
Endocrinología y Metabolismo	2, 9, 10
Epidemiología	2-4, 6, 10
Farmacología	3, 6-12
Gastroenterología	3, 7, 10
Genética Humana	2, 3, 10
Geriatría	2-4, 6, 9, 10
Inmunología	3, 7
Medicina Familiar	6
Medicina Farmacéutica	3, 8-10, 12
Medicina Interna	1, 3, 4, 6, 9, 10
Medicina Reproductiva	2
Nefrología y Medio Interno	4
Neumonología	1, 6, 11
Obstetricia y Ginecología	A, 2, 10
Salud Pública	3
Urología	9



Sociedad Iberoamericana
de Información Científica

Rafael Bernal Castro
Presidente

Rosa María Hermitte
Directora

Programa SIIC de Educación
Médica Continuada (PEMC-SIIC)

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. Lilienbaum, Leonardo McLean, Raul Marchiavelli, Elizabeth Mickiewicz, José Mordoh, Adolfo Horacio Mosto, Jorge Novelli, Luis Orlandi 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.

Consejo Superior (PEMC-SIIC)

Eliás N. Abdala, Miguel Allevato, Arturo Arrighi, Michel Batouni, Pablo Bazerque, 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. Largaía, Antonio Lorusso, Néstor P. Marchant, Olindo Martino, Carlos Mautalén, 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 Valentinuazzi, 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 Vintró
Pl. 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

Fuentes científicas

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

Vascular endothelial growth factor expression in ovarian serous carcinomas and its effect on tumor proliferation

Gayatri Ravikumar
MD, Department of Pathology, St. Johns Medical College, Bangalore, India

Julian A. Crasta, MD, St. Johns Medical College, Bangalore, India

Acceda a este artículo en siicsalud	
	Código Respuesta Rápida (Quick Response Code, QR)
Enviar correspondencia a: Gayatri Ravikumar. Department of Pathology, St. Johns Medical College, Sarjapur Road, Bangalore, India gayatri.ravikumar@gmail.com	
 + Especialidades médicas relacionadas, producción bibliográfica y referencias profesionales de los autores.	

El factor de crecimiento del endotelio vascular (*vascular endothelial growth factor* [VEGF]), también conocido como factor de permeabilidad vascular, es un mitógeno endotelial que actúa sobre las células endoteliales y provoca aumento de la proliferación vascular en los tejidos. Actúa mediante su receptor VEGFR, del que existen tres tipos: VEGFR1, VEGFR2 y VEGFR3. Se sabe que muchos tumores presentan en los seres humanos expresan VEGF en exceso; además, adquieren VEGFR durante la transformación neoplásica, lo que facilita que el VEGF actúe sobre ellos. En el presente estudio se analizó este efecto del VEGF sobre la proliferación tumoral (índice Ki-67) en el carcinoma seroso de ovario (CSO).

Se seleccionaron pacientes con CSO primario de expedientes de casos del Departamento de Patología de la Facultad de Medicina de St. John, entre 2000 y 2008. Se incluyeron 40 de estos casos y se excluyeron aquellos en los que la estadificación fuera incompleta y que hubieran realizado quimioterapia neoadyuvante previamente. Se registró la edad de los pacientes, si se habían sometido a cirugía citoreductora o no y si había ganglios linfáticos positivos, mediante la utilización de la historia clínica del hospital. Dos patólogos clasificaron cada caso en forma independiente y se seleccionaron bloques de tejido representativo sobre los que se realizó análisis inmunohistoquímicos (IHQ) para VEGF y Ki-67. Se realizó IHQ en forma manual con IgG policlonal de conejo para VEGF (Biogenex, San Ramón, Estados Unidos) y con Ki-88 monoclonal (Biogenex, San Ramón, Estados Unidos) para Ki-67. La reactividad fue detectada mediante DAB y

se utilizó hematoxilina como colorante de contraste. El cuerpo lúteo fue considerado como control positivo del VEGF y el ganglio linfático reactivo, como control positivo de Ki-67; como control negativo se omitió el uso de los anticuerpos primarios.

Se clasificó la positividad del VEGF según la intensidad y la proporción de células tumorales teñidas, y se consideró positivo si el puntaje total era mayor de dos. Para evaluar Ki-67 se contaron 500 células en las áreas más teñidas, con un aumento de 400x, y se determinó el porcentaje de positividad. Se utilizó la prueba estadística de Mann-Whitney para comparar la diferencia de las medianas entre los dos valores.

El rango de edad de los pacientes fue de 21 a 85 años y la media fue de 53.6 años. En el 90% de los tumores la morfología era de alto grado, mientras que el estadio FIGO era avanzado (estadios III y IV). En el 80% de los casos se observó expresión del VEGF en el citoplasma de las células tumorales. La mediana del índice Ki-67 fue del 57.5% y el 40% en los casos positivos y negativos para VEGF, respectivamente. La diferencia en el índice proliferativo en las dos categorías no fue estadísticamente significativa ($p = 0.45$).

El VEGF es un mitógeno potente de las células endoteliales de los vasos sanguíneos y los linfáticos. Si bien actúa sobre canales vasculares para aumentar la angiogénesis tumoral, las células neoplásicas expresan VEGFR en sí mismas, que adquieren durante la transformación neoplásica. Cuando estos receptores son expresados en células tumorales, el VEGF actúa sobre ellos en forma paracrina y autocrina al alterar el crecimiento y la progresión tumoral.

El papel del VEGF en la formación del tumor no está bien establecido en los CSO, pero algunos estudios informaron aumento en la expresión del VEGF en estos tumores. Varias investigaciones sobre tumores en seres humanos obtuvieron resultados conflictivos cuando se analizó la expresión del VEGF y la proliferación tumoral. No se detectó asociación entre la expresión del VEGF y la proliferación tumoral en líneas celulares de carcinoma colorrectal y de carcinomas de células renales. Asimismo, en estudios de carcinomas de ovario se observó una relación positiva entre la expresión del VEGF y la actividad mitótica

en el tumor, lo que indica que el VEGF podría tener un papel en la proliferación neoplásica. Garzetti y colaboradores analizaron 32 casos de cistoadenocarcinoma seroso de ovario e incluyeron 10 casos de cistoadenomas serosos para evaluar la expresión del VEGF y su correlación con el índice MIB-1. En su estudio se detectó significativamente mayor expresión del VEGF en los cistoadenocarcinomas, en comparación con los cistoadenomas; también se halló una relación positiva fuerte entre la expresión del VEGF y el índice MIB-1. Si bien la presente investigación estableció que había mayor expresión del VEGF en los CSO y registró diferencias en el valor medio del índice Ki-67 en los dos tipos de tumores (con expresión positiva o negativa del VEGF), la diferencia no fue estadísticamente significativa.

Existen muchas explicaciones posibles para estos resultados. Como fue comentado previamente, hay distintos tipos de VEGFR presentes en varios tipos celulares. La unión del VEGF a estos receptores desencadenará distintos mecanismos de señalización descendente. Cuando el VEGF se une al VEGFR1 ayuda a la migración tumoral, mientras que la unión al VEGFR2 provoca señalización mitógena. El VEGFR2 se expresa principalmente en las células endoteliales linfáticas. Los hechos aquí presentados indican que debe estudiarse la expresión del VEGF en los tumores además de la expresión de sus receptores.

La técnica de detección del VEGF y la determinación de la actividad proliferativa en el tumor también son de gran importancia para establecer el resultado. Se sabe que los métodos de estimar el VEGF basados en ARNm son más sensibles que la detección de proteínas por IHQ. Además, el método basado en ARNm detecta todas las isoformas del VEGF. De manera similar, si bien en muchos estudios el índice Ki-67 es el más ampliamente utilizado para evaluar la proliferación tumoral, la detección de la histona 3 (gen dependiente de la proliferación) es una forma más precisa de evaluar la proliferación tumoral. Una búsqueda exhaustiva de la bibliografía sobre el crecimiento y la progresión tumoral, reveló que los factores que controlan el crecimiento tumoral podrían no controlar además el suministro vascular. Esto comprueba el hecho de que cualquier proliferación neoplásica podría relacionarse con varias mutaciones genéticas con efectos alterados sobre el crecimiento y la proliferación tumoral. Es por esto que el VEGF podría no ejercer su influencia sobre la proliferación tumoral en forma directa, si bien sí podría hacerlo indirectamente al aumentar la angiogénesis tumoral.

En una revisión reciente del estudio descripto previamente, el autor sugirió que es sumamente importante comprender las características biológicas de cada neoplasia individual dado que la conducta de cada tumor es diferente y la terapia debe ser personalizada.

Los autores no manifiestan conflictos de interés.

Copyright © Sociedad Iberoamericana de Información Científica (SIIC), 2014
www.siicalud.com

Cómo citar este artículo

Ravikumar G, Crasta JA. Expresión del factor de crecimiento del endotelio vascular en carcinomas serosos de ovario y su efecto sobre la proliferación tumoral. *Trabajos Distinguidos Oncología* 23(3):4-5, Ago 2014.

How to cite this article

Ravikumar G, Crasta JA. Vascular endothelial growth factor expression in ovarian serous carcinomas and its effect on tumor proliferation. *Trabajos Distinguidos Oncología* 23(3):4-5, Ago 2014.

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 SIIIC que sintetizamos en los siguientes principios: calidad literaria, brevedad, objetividad y fidelidad a las opiniones de los autores.

1 - Segunda Conferencia de Consenso de la ESMO sobre Cáncer de Pulmón: Terapia de Primera, Segunda o Futura Línea en el Cáncer de Pulmón Avanzado de Células No Pequeñas

Besse B, Adjei A, Peters S y colaboradores

Institut Gustave Roussy, Villejuif, Francia; Roswell Park Cancer Institute, Buffalo, EE.UU.; Centre Hospitalier Universitaire Vaudois, Lausana, Suiza

[2nd ESMO Consensus Conference on Lung Cancer: Non-Small-Cell Lung Cancer First-Line/Second and Further Lines in Advanced Disease]

Annals of Oncology, May 2014

En esta actualización de la Conferencia de Consenso de la European Society for Medical Oncology, se describe el abordaje de los pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas en estadio avanzado, con énfasis en los sujetos portadores de mutaciones específicas.

En la segunda Conferencia de Consenso de la *European Society for Medical Oncology* (ESMO), diseñada como complemento de las normativas de práctica clínica, se evaluaron áreas específicas que incluyen la patología y los marcadores moleculares del cáncer de pulmón de células no pequeñas (CPCNP), las terapias de primera y segunda línea para las formas avanzadas del CPCNP y la evaluación de las formas tempranas (estadios I y II) y localmente avanzadas (estadio III) de esta afección. Participaron 35 expertos que debatieron las propuestas, con definición de un consenso general por medio de niveles de evidencia y grados de recomendación.

Cerca del 70% de los casos de CPCNP se diagnostican en fases avanzadas de la enfermedad, por lo cual estos pacientes no son candidatos a un tratamiento curativo. A partir de las técnicas de caracterización molecular, se han definido nuevos subgrupos en función de la presencia de mutaciones del receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR) y el reacomodamiento de la quinasa del linfoma anaplásico (ALK), que requieren estrategias específicas de tratamiento.

Aspectos generales

Se propone ofrecer quimioterapia de primera línea al momento del diagnóstico de los pacientes asintomáticos con CPCNP metastásico (recomendación de grado B, nivel de evidencia III). En este sentido, los beneficios sobre la supervivencia de la quimioterapia paliativa en sujetos con CPCNP metastásico son comparables en presencia o en ausencia de síntomas. La demora en esta indicación parece asociarse con menor tiempo de progresión y deterioro en la calidad de vida.

Además, se sugiere el uso de cisplatino en pacientes con un estado general adecuado (*performance status* [PS] de 0 a 1 punto) sin disfunciones de órganos vitales (recomendación de grado B, nivel de evidencia I). En un metanálisis de ocho ensayos se verificó una mayor tasa de respuesta al comparar este fármaco con el carboplatino, sin diferencias en la supervivencia. En un segundo metanálisis de datos individuales se demostró que los individuos con tumores no escamosos presentaban mejor respuesta con la quimioterapia basada en cisplatino. Se destaca que la administración de dosis de este fármaco por encima de 75 mg/m² cada tres semanas debería indicarse con compuestos de tercera generación (recomendación de grado B, nivel de evidencia V).

De acuerdo con el comité de expertos, no se dispone de un único doblete convencional de terapia basada en el platino; asimismo, los dobletes con pemetrexed sólo se indican en sujetos con CPCNP de histología no escamosa (recomendación de grado A, nivel de evidencia I). En un metanálisis con revisión sistemática, la indicación de más de cuatro ciclos de quimioterapia se correlacionó con un incremento significativo de la supervivencia libre de progresión (SLP), pero sin cambios significativos en los índices de mortalidad y a expensas de mayor toxicidad hematológica. En función de estos resultados y de datos de otros estudios, se considera que la administración de cuatro ciclos de quimioterapia constituye el tratamiento estándar de la enfermedad (recomendación de grado A, nivel de evidencia I). Podría considerarse la prolongación de la terapia en sujetos seleccionados y sin progresión (recomendación de grado C, nivel de evidencia I).

Se reconoce que el agregado de bevacizumab a la quimioterapia basada en derivados del platino es una alternativa terapéutica en pacientes seleccionados con CPCNP no escamoso; en estos casos, se prefiere la asociación de carboplatino y paclitaxel (recomendación de grado A, nivel de evidencia I). Tras el fracaso de la terapia basada en el platino, no se han demostrado beneficios adicionales de la incorporación de bevacizumab.

En relación con el cambio de terapia para mantenimiento, se sugiere la posibilidad de administrar pemetrexed en aquellos pacientes con carcinoma no escamoso avanzado sin mutaciones del gen *EGFR*, si no han recibido este fármaco durante la quimioterapia de primera línea (recomendación de grado B, nivel de evidencia II). Esta propuesta se fundamenta en los resultados de un estudio en fase III, en el cual se comprobaron beneficios en términos de la supervivencia global y la SLP. Por el contrario, el cambio para terapia

de mantenimiento con erlotinib parece constituir una alternativa en los individuos con CPCNP avanzado que se encuentran estables tras la quimioterapia de primera línea basada en derivados del platino (recomendación de grado B, nivel de evidencia IV).

También, puede ofrecerse la continuidad de la administración de pemetrexed como terapia de mantenimiento en aquellos pacientes con CPCNP avanzado de histología no escamosa, que no hayan experimentado progresión tras el tratamiento de primera línea con cisplatino y pemetrexed (recomendación de grado A, nivel de evidencia I).

Se estima que más del 50% de los casos de CPCNP se diagnostican en individuos mayores de 65 años; sin embargo, los pacientes de edad avanzada no suelen formar parte de los estudios clínicos. En análisis retrospectivos se han verificado niveles comparables de eficacia y tolerabilidad en pacientes añosos y adultos más jóvenes. En un reciente estudio prospectivo y aleatorizado, la quimioterapia combinada con carboplatino y paclitaxel se asoció con ventajas en términos de la tasa de respuesta y la supervivencia, en comparación con estrategia de monoterapia. En este contexto, se prefiere la quimioterapia basada en derivados del platino en sujetos ancianos con PS de 0 a 1 punto, mientras que debería optarse por la monoterapia con fármacos de tercera generación en individuos con peor estado general (recomendación de grado B, nivel de evidencia I).

Se advierte que los pacientes con CPCNP avanzado que han recibido un doblete basado en derivados del platino como enfoque de primera línea no deberían ser tratados nuevamente con este esquema (recomendación de grado D, nivel de evidencia II). En cambio, algunos pacientes seleccionados (buen control con terapias de primera y segunda línea, edad menor de 70 años, ausencia de síntomas o de diseminación extratorácica al inicio de la nueva estrategia) podrían beneficiarse con protocolos de tercera o cuarta línea tras la finalización de los esquemas de segunda elección (recomendación de grado C, nivel de evidencia II). El tratamiento sistémico puede indicarse en presencia de metástasis óseas y se propone su continuidad en caso de ausencia de efectos adversos relevantes; tanto el denosumab como el ácido zoledrónico representan opciones válidas (recomendación de grado B, nivel de evidencia II).

CPCNP sin mutaciones específicas

Sobre la base de la información disponible, la quimioterapia parece una opción justificada para individuos con CPCNP avanzado con un PS de 2 puntos; en estos casos, se prefiere el tratamiento combinado basado en derivados del platino (recomendación de grado B, nivel de evidencia I). Mientras tanto, en aquellos individuos en buen estado general y con signos clínicos o radiológicos de progresión de la enfermedad después de una terapia de primera o de segunda línea, podría ofrecerse un régimen de segunda o tercera elección (recomendación de grado A, nivel de evidencia I).

La elección de la estrategia de segunda línea dependerá del esquema seleccionado como primera opción, de las enfermedades concurrentes y del período libre de enfermedad. Puede ofrecerse quimioterapia a los individuos con un PS de 0 o 1 punto, en quienes este recurso parece más eficaz que el erlotinib, si bien, en forma independiente de la genética tumoral, puede optarse entre docetaxel, pemetrexed o erlotinib (recomendación de grado B, nivel de evidencia I).

CNCNP con mutación del gen *EGFR*

Las mutaciones del gen *EGFR* asociadas con un incremento funcional se caracterizan por una elevada respuesta a los inhibidores de esta tirosina quinasa (ITQ). Las mutaciones más frecuentes incluyen la delección del exón 19 y la mutación puntual L858R en el exón 21. Ambas alteraciones son predictivas de la actividad clínica del *EGFR*, que se vincula con mayores tasas de respuesta y de SLP. Por consiguiente, los ITQ-*EGFR* representan la terapia de primera línea en pacientes con CPCNP y mutaciones del gen *EGFR* (recomendación de grado A, nivel de evidencia I). Se agrega que, de acuerdo con datos de un estudio prospectivo y no aleatorizado, los pacientes con CPCNP y mutaciones del gen *EGFR* con metástasis cerebrales podrían recibir ITQ, con la posibilidad de recibir radioterapia de modo concomitante (recomendación de grado C, nivel de evidencia V).

Se destaca que aquellos pacientes con estas mutaciones que no han recibido ITQ como estrategia de primera elección deben recibir estos fármacos como esquema de segunda línea (recomendación de grado A, nivel de evidencia I); en cambio, en individuos con terapia inicial con ITQ pueden ser tratados con quimioterapia basada en el platino como régimen de segunda elección (recomendación de grado A, nivel de evidencia I).

Sobre la base de datos de algunas series retrospectivas y de un estudio aleatorizado en fase III, los pacientes con CPCNP y mutaciones del gen *EGFR* que ya han recibido ITQ y quimioterapia podrían considerarse candidatos a ser tratados nuevamente con ITQ en una etapa posterior (recomendación de grado C, nivel de evidencia V).

CPCNP con reacomodamiento del gen *ALK*

En aquellos pacientes con esta afección que se encuentran en buen estado general, se propone la quimioterapia basada en derivados del platino, con elección preferencial de pemetrexed por sobre docetaxel (recomendación de grado C, nivel de evidencia II). Sin embargo, el crizotinib (un inhibidor de la actividad de *ALK*) se considera el tratamiento de primera elección en aquellos individuos con CPCNP con reacomodamiento del gen *ALK* que no han recibido previamente este fármaco, pero han sido tratados con anterioridad con quimioterapia basada en derivados del platino (recomendación de grado A, nivel de evidencia I).

Se admite la ausencia de estudios prospectivos para definir potenciales tratamientos de tercera línea en estos enfermos. En función de datos de modelos retrospectivos,

así como del predominio de adenocarcinomas en los individuos con mutaciones del gen *ALK*, podría ofrecerse la terapia con pemetrexed como estrategia de tercera línea en aquellos enfermos que no han sido tratados de modo previo con este fármaco (recomendación de grado C, nivel de evidencia V).

Nuevos marcadores y resistencia secundaria

Se dispone en la actualidad de información relevante en términos de los mecanismos de resistencia más frecuentes para los inhibidores del gen *EGFR* (mutación T790M, amplificación del gen *Met*, transformación de células pequeñas) o el crizotinib (mutación o amplificación del gen *ALK*, entre otras). Dado que los datos obtenidos tras una nueva biopsia sólo modifica las decisiones terapéuticas en forma ocasional, este procedimiento no se considera indispensable en presencia de progresión de la enfermedad (recomendación de grado C, nivel de evidencia III). Los potenciales beneficios y riesgos deben definirse de común acuerdo con cada paciente.

En el caso de aquellos individuos con progresión oligometastásica durante la terapia con ITQ, se propone el uso de tratamientos locales (cirugía, radioterapia), con continuidad o reinstauración de los ITQ (recomendación de grado C, nivel de evidencia V).

Se advierte que, además de las alteraciones genómicas de mayor frecuencia, se han descrito otras mutaciones de menor prevalencia que se vinculan con el cáncer de pulmón. En estos enfermos, la indicación de potenciales terapias dirigidas (crizotinib, vandetanib, trastuzumab, dabrafenib) puede discutirse con cada paciente individual, en el marco de los riesgos y beneficios, la factibilidad biológica, los datos preclínicos y la escasa información sobre su eficacia clínica (recomendación de grado C, nivel de evidencia V, con la excepción de la traslocación del gen *ROS1* [evidencia III]).

 Información adicional en www.siicsalud.com/dato/resiic.php/142373

2 - Consecuencias de la Ooforectomía sobre la Incidencia de Cáncer y la Mortalidad en Pacientes con la Mutación *BRCA1* o *BRCA2*

Finch A, Lubinski J, Narod S y colaboradores

University of Toronto, Toronto, Canadá

[Impact of Oophorectomy on Cancer Incidence and Mortality in Women with a *BRCA1* or *BRCA2* Mutation]

Journal of Clinical Oncology, Feb 2014

En las mujeres con la mutación *BRCA1* o *BRCA2*, la ooforectomía preventiva reduce en un 80% el riesgo de cáncer de ovarios, de las trompas de Falopio y peritoneal; la cirugía también disminuye en un 77% la mortalidad por cualquier causa.

Las pacientes portadoras de la mutación *BRCA1* o *BRCA2* suelen ser sometidas a salpingo-ooforectomía bilateral con la finalidad de

reducir el riesgo de cáncer de ovario, de las trompas de Falopio y de mama, asociado con esas mutaciones. Sin embargo, los beneficios y riesgos vinculados con la ooforectomía deben ser analizados muy cuidadosamente, ya que la menopausia quirúrgica aumenta considerablemente el riesgo de otras complicaciones y compromete en gran medida la calidad de vida. Diversos estudios demostraron que la ooforectomía preventiva disminuye sustancialmente el riesgo de cáncer de ovario y de mama; sin embargo, la edad óptima para la cirugía y las consecuencias de ésta sobre la mortalidad todavía no se han definido.

En el presente trabajo, los autores amplían la muestra analizada con anterioridad (de 1 828 a 5 783 pacientes) y prolongan el seguimiento de 3.5 a 5.6 años con la finalidad de responder los interrogantes aún pendientes. Específicamente, los objetivos del estudio fueron estimar la probabilidad de presentar un cáncer oculto al momento de la ooforectomía y la magnitud de la reducción del riesgo asociada con la ooforectomía profiláctica y conocer las consecuencias de la cirugía sobre la mortalidad por cualquier causa, en relación con la edad, las características genéticas y los antecedentes de cáncer de mama.

Pacientes y métodos

Las participantes eran portadoras de la mutación *BRCA1* o *BRCA2* y fueron reclutadas en 43 centros de Canadá, los Estados Unidos, Austria, Francia, Italia, Noruega y Polonia, entre 1995 y 2011. Las anomalías genéticas se confirmaron, en todos los casos, con secuenciación directa del ADN. Las pacientes completaron cuestionarios en forma basal y, al menos, dos años después; el cuestionario permitió conocer los antecedentes reproductivos y quirúrgicos (ooforectomía y mastectomías preventivas) y el tratamiento hormonal. Sin embargo, el instrumento no fue útil para identificar las enfermas que fueron sometidas sólo a ooforectomía y las pacientes en quienes se realizó salpingo-ooforectomía.

Se excluyeron las mujeres con diagnóstico de cáncer de ovarios, de trompas de Falopio o peritoneal antes de completar el cuestionario basal; en cambio, se incluyeron las enfermas con cáncer de mama.

Fueron identificadas 8 261 pacientes; 29 enfermas con ambas mutaciones fueron excluidas, al igual que las 20 pacientes sometidas a ooforectomía antes de los 20 años. En total, 5 783 pacientes completaron el segundo cuestionario; 2 561 de ellas (46.6%) tenían antecedentes de cáncer de mama.

El diseño del estudio fue estrictamente prospectivo; la presencia de las mutaciones se estableció en todos los casos antes de la incorporación al estudio y, para la estimación de los riesgos, sólo se consideraron los tumores diagnosticados con posterioridad al inicio del protocolo. Todos los nuevos cánceres de ovarios, de trompas de Falopio y peritoneales se confirmaron mediante estudio anatomopatológico. Los tumores pudieron ser clínicamente manifiestos u ocultos (cánceres invasivos de ovario y de trompas de Falopio, detectados al momento de la ooforectomía preventiva).

Todos los cánceres serosos peritoneales diagnosticados luego de la ooforectomía profiláctica se consideraron tumores peritoneales primarios. Se obtuvo información sobre la fecha y la causa de las defunciones.

El seguimiento se prolongó hasta que se estableció el diagnóstico de cáncer de ovario, tubárico o peritoneal, hasta la realización de la ooforectomía preventiva, hasta el deceso o hasta el último cuestionario. Los riesgos anuales se calcularon en función de la edad y de las mutaciones (*BRCA1*, respecto de *BRCA2*). Se estimaron los riesgos anuales y acumulados de cáncer peritoneal posterior a la ooforectomía. Luego de la cirugía, las enfermas fueron controladas hasta que completaron el último cuestionario, hasta que presentaron cáncer peritoneal o hasta que fallecieron. Se estimaron los índices de supervivencia a los 10 años para las mujeres con diagnóstico de cáncer de ovario, de trompas de Falopio o peritoneal clínicamente detectados ($n = 108$), ocultos ($n = 46$) y con cáncer peritoneal primario posterior a la ooforectomía ($n = 32$). Los índices de supervivencia se estimaron con curvas de Kaplan-Meier, a partir del momento del diagnóstico hasta el deceso o hasta el último seguimiento. Las comparaciones se realizaron con pruebas de orden logarítmico.

Mediante modelos proporcionales de Cox se estimó la magnitud de la reducción del riesgo de cáncer de ovario, de trompas de Falopio y peritoneales asociada con la ooforectomía. Se calcularon los *hazard ratio* (HR) con ajuste según la edad al momento del ingreso en el estudio, la utilización de anticonceptivos orales, el número de hijos (0, 1, 2, 3, 4 o más), la mutación (*BRCA1*, respecto de *BRCA2*) y los antecedentes basales de cáncer de mama. Se estimaron las consecuencias de la ooforectomía preventiva sobre la mortalidad por cualquier causa, hasta los 70 años, con los mismos factores de ajuste. Los HR se estimaron en forma separada para las mujeres con mutaciones *BRCA1* o *BRCA2*, por grupos de edad y para las pacientes con antecedentes de cáncer de mama o sin éstos.

Resultados

En total, 5 783 mujeres con alguna de las mutaciones mencionadas fueron seguidas, en promedio, durante 5.6 años; durante ese período se detectaron 186 nuevos cánceres de ovarios, de trompas de Falopio y peritoneales. En 108 mujeres con ovarios intactos, el diagnóstico se realizó por los síntomas o el rastreo; en 46 pacientes, los tumores ocultos se detectaron al momento de la ooforectomía, en tanto que 32 mujeres presentaron cáncer peritoneal después de la ooforectomía. Entre las pacientes con ovarios intactos, se diagnosticaron 98 y 10 tumores en las portadoras de la mutación *BRCA1* y *BRCA2*, respectivamente (índice anual de 0.91% y de 0.30%, en el mismo orden).

La mayor incidencia de portadoras de la mutación *BRCA1* se observó entre los 50 y 59 años (riesgo anual de 1.7%), mientras que en las portadoras de la mutación *BRCA2*, la frecuencia más alta ocurrió entre los 60 y 69 años (riesgo anual de 0.6%). Veintisiete de los 46 cánceres ocultos, diagnosticados

al momento de la ooforectomía, fueron tumores de ovarios; 18 eran carcinomas primarios de las trompas de Falopio y sólo uno, cáncer peritoneal. Tres de los 44 tumores en las pacientes portadoras de *BRCA1* se diagnosticaron a la edad de 40 años o menos, en tanto que 19 se detectaron entre los 40 y los 49 años. Sólo se encontraron dos cánceres ocultos en portadoras de la mutación *BRCA2*; ambos tuvieron lugar después de los 60 años.

En 32 pacientes se diagnosticaron tumores peritoneales primarios, luego de la ooforectomía (media de edad de 51.6 años [36 a 69 años]): 28 mujeres tenían la mutación *BRCA1* y las cuatro enfermas restantes eran portadoras de la mutación *BRCA2*. Globalmente, entre la cirugía preventiva y el diagnóstico de cáncer peritoneal transcurrieron 6.1 años en promedio (1 a 20 años). El riesgo anual de cáncer peritoneal posterior a la ooforectomía fue de 0.20% en las portadoras de *BRCA1* y de 0.10% en las pacientes con la mutación *BRCA2*.

Entre las mujeres con cáncer oculto de ovario, el índice de supervivencia a los cinco años fue mucho más favorable, respecto del observado en las pacientes con cáncer de ovario diagnosticado clínicamente (91.6% en comparación con 54.4%; $p < 0.01$). En las pacientes con cáncer peritoneal, la supervivencia a los cinco años fue de 38.4%.

Las reducciones del riesgo de cáncer, en relación con la ooforectomía preventiva, se estimaron con modelos proporcionales de Cox. Los HR crudos asociados con la ooforectomía fueron de 0.25 (intervalo de confianza del 95% [IC 95%]: 0.17 a 0.38; $p < 0.001$); el HR ajustado fue de 0.20 (IC 95%: 0.13 a 0.30; $p < 0.001$, al considerar ambas mutaciones en forma conjunta).

El total de decesos durante el seguimiento fue de 507: 329, 67, 49, 44 y 18 mujeres fallecieron como consecuencia de cáncer de mama, cáncer de ovario, de trompas o de peritoneo, de otros tumores, de otras causas y de causas desconocidas, respectivamente.

En las estimaciones de los efectos de la ooforectomía sobre la mortalidad de cualquier causa hasta los 70 años, el HR ajustado asociado con la ooforectomía fue de 0.31 (IC 95%: 0.26 a 0.38; $p < 0.001$). Entre las mujeres con ambos ovarios intactos al momento del ingreso en el estudio, el HR de mortalidad por cualquier causa, hasta los 70 años, vinculado con la ooforectomía fue 0.25 (IC 95%: 0.18 a 0.35; $p < 0.001$). Entre las mujeres con antecedentes de tratamiento por cáncer de mama, el HR fue de 0.39 (IC 95%: 0.30 a 0.50; $p < 0.001$) para aquellas sometidas a ooforectomía antes de los tres años posteriores al diagnóstico del cáncer de mama o en el transcurso de este lapso y de 0.24 (IC 95%: 0.17 a 0.32; $p < 0.001$) para las enfermas en quienes la ooforectomía se realizó tres años o más después del diagnóstico de cáncer de mama.

Discusión

El principal objetivo del presente estudio fue determinar los efectos de la ooforectomía preventiva en portadoras de la mutación *BRCA1* y *BRCA2* sobre la mortalidad por cualquier causa. Entre las pacientes

sin cáncer al momento del ingreso en el estudio, la ooforectomía se asoció con una reducción del riesgo de mortalidad del 77%, esencialmente atribuible a la disminución de la incidencia de cánceres ováricos, tubarios y peritoneales, aunque también como consecuencia de la menor incidencia de cáncer de mama.

En un estudio previo realizado por los autores, la ooforectomía redujo el riesgo de cáncer de mama en un 48% en las portadoras de la mutación *BRCA1*; en las pacientes con diagnóstico de cáncer, la ooforectomía preventiva disminuyó el riesgo de mortalidad en un 70%. Es posible, sin embargo, que los beneficios sobre la mortalidad disminuyan en la medida en que la edad de las mujeres operadas aumenta, en relación con la aparición de otras causas asociadas con mayor mortalidad. El seguimiento más prolongado, sin duda, permitirá establecer conclusiones más precisas en este sentido.

En el presente estudio se identificaron 46 cánceres invasivos entre las 1 390 mujeres sometidas a ooforectomía, con una prevalencia del 4.2% entre las portadoras de la mutación *BRCA1* y del 0.6% entre las pacientes con la mutación *BRCA2*. Dieciocho de los 46 cánceres invasivos fueron tumores primarios de las trompas de Falopio, un fenómeno que avala las normativas vigentes de realizar salpingo-ooforectomía.

La prevalencia de carcinomas ocultos fue del 1.5% entre las pacientes con la mutación *BRCA1*, sometidas a cirugía antes de los 40 años, y del 3.8% en aquellas operadas entre los 40 y 49 años. Estos resultados confirman las recomendaciones actuales que establecen la importancia de efectuar la ooforectomía antes de los 35 años, en las enfermas con la mutación *BRCA1*. Cuando la cirugía se demora hasta los 40 años y hasta los 50 años, el riesgo de detección de carcinomas ocultos aumenta a 4% y 14.2%, respectivamente.

Se produjeron tres fallecimientos entre las 245 pacientes con la mutación *BRCA1*, sin cánceres basales, sometidas a ooforectomía antes de los 40 años, en comparación con 11 decesos entre las enfermas con iguales características, operadas entre los 40 y 49 años. El índice de supervivencia a los 10 años, en las mujeres con cáncer de ovario detectado clínicamente, fue del 35%; la evolución, en cambio, fue mucho más favorable en las enfermas con carcinomas ocultos. Los datos en conjunto sugieren que los beneficios clínicos son atribuibles a la ooforectomía, en el contexto del rastreo genético y la detección temprana de los tumores.

El riesgo de cáncer peritoneal en el transcurso de los 20 años posteriores a la ooforectomía fue del 3.9% en las portadoras de la mutación *BRCA1* y del 1.9% en las pacientes con la mutación *BRCA2*. Si estas lesiones fueron metástasis de tumores subclínicos, el pronóstico podría haber sido más favorable si la ooforectomía se hubiera efectuado más tempranamente. Se detectaron dos casos de cáncer peritoneal entre las 646 pacientes sometidas a cirugía antes de los 40 años, en comparación con 12 casos entre las 1 632 enfermas operadas entre los 40 y los 50 años.

La prevención del cáncer de mama es otro factor que contribuye en la reducción del riesgo de mortalidad. La calidad de vida y los síntomas asociados con la menopausia quirúrgica deben, sin embargo, ser correctamente contemplados en estas enfermas. Sin duda, el abordaje multidisciplinario ayuda a brindar a las pacientes las mejores opciones terapéuticas en este contexto.



Información adicional en
www.siicsalud.com/dato/resic.php/142382

3 - Revisión Sistemática de la Rentabilidad de los Anticuerpos Monoclonales en el Cáncer Colorrectal Metastásico

Lange A, Prenzler A, Schulemburg J y colaboradores

Leibniz University of Hannover, Hannover, Alemania

[A Systematic Review of Cost-Effectiveness of Monoclonal Antibodies for Metastatic Colorectal Cancer]

European Journal of Cancer 50(1):40-49, Ene 2014

En general, el tratamiento con bevacizumab, cetuximab y panitumumab no se considera rentable en los enfermos con cáncer colorrectal metastásico. Sin embargo, la relación entre costo y eficacia mejora considerablemente cuando antes del tratamiento se realiza el estudio genético del oncogén KRAS.

En 2008, la frecuencia estimada de cáncer colorrectal (CCR) se calculó en alrededor de 1.2 millones de casos en todo el mundo. El estadio de la enfermedad al momento del diagnóstico representa el factor pronóstico más importante en los CCR; aproximadamente en el 25% de los enfermos con CCR de reciente diagnóstico se detectan metástasis, y alrededor del 50% presentará metástasis en la medida en que la enfermedad evolucione.

El CCR metastásico (CCRm) se asocia con un pronóstico desfavorable y con índices altos de mortalidad; durante muchos años, el tratamiento estándar para estos pacientes consistió en la administración de 5-fluorouracilo (FU) y leucovorina (LV). Sin embargo, en los últimos años, las resecciones quirúrgicas de las metástasis y la introducción de nuevos agentes antineoplásicos (oxaliplatino e irinotecán) han mejorado considerablemente la supervivencia global de los enfermos con CCRm.

Más recientemente todavía, se incorporaron a la terapia de primera línea diversos anticuerpos monoclonales, destinados a suprimir el crecimiento del tumor al interferir con proteínas específicamente involucradas en el crecimiento y la progresión de la enfermedad. Los anticuerpos contra el factor de crecimiento vascular endotelial (VEGF, por sus siglas en inglés) y contra el receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR, por sus siglas en inglés) son los anticuerpos monoclonales más frecuentemente utilizados en los pacientes con CCRm (el bevacizumab es un anticuerpo contra el VEGF, y el cetuximab y el

panitumumab son anticuerpos contra el EGFR. En 2012, la *Food and Drug Administration* de los Estados Unidos aprobó el uso de los anti-VEGF, regorafenib y aflibercept.

A diferencia del bevacizumab, el tratamiento con cetuximab y panitumumab sólo está aprobado para los enfermos con CCRm con expresión del oncogén Kirsten ras (*KRAS*), de manera tal que el estudio genético es fundamental antes de indicar el tratamiento con los agentes anti-EGFR.

El uso de estos nuevos agentes incrementa considerablemente el costo del tratamiento del CCRm, de allí la importancia de los análisis de rentabilidad (costo *versus* eficacia [ACE] y costo *versus* utilidad [ACU]). Las variables de beneficio más frecuentes incluyen los años de vida ganados (*life-years gained* [LYG]) y los años de vida ajustados por calidad (*quality-adjusted life-years* [QALY]). Las comparaciones entre los tratamientos convencionales y entre éstos en combinación con las nuevas alternativas terapéuticas, en los ACE y en los ACU, permiten estimar los cocientes incrementales de costo y eficacia (*incremental cost-effectiveness ratio* [ICER]), los cuales reflejan los costos, en relación con los beneficios adicionales (LYG o QALY). El propósito de la presente revisión sistemática de estudios que incluyeron ACE y ACU fue establecer la rentabilidad (relación entre el costo y la eficacia [CE]) del tratamiento con anticuerpos monoclonales en pacientes con CCRm.

Métodos

Los artículos, publicados hasta 2012, se identificaron en Amed, Biosis Previews, *Cochrane Central Register of Controlled Trials*, *Cochrane Database of Systematic Reviews*, *SciSearch*, Embase y Medline, entre otras fuentes. Sólo se analizaron los estudios publicados en inglés y alemán (n = 843). Las variables económicas se convirtieron a dólares estadounidenses, al momento del año de publicación del estudio.

La calidad de los trabajos se determinó con la escala *Quality of Health Economic Studies* (QHES), de 16 secciones que se valoran en escalas de 0 puntos (menor calidad) a 100 puntos (calidad más alta). La sumatoria de todas ellas permite determinar cuatro categorías: artículos de muy baja calidad (0 a 24 puntos), estudios de baja calidad (25 a 49 puntos), ensayos de calidad regular (50 a 74 puntos) y trabajos de alta calidad (75 a 100 puntos). Quince estudios reunieron los criterios de inclusión para la presente revisión.

Resultados

Bevacizumab más quimioterapia, respecto de quimioterapia

Cuatro estudios fueron aptos para comparar la relación CE del tratamiento de primera línea con quimioterapia (Qx) o con Qx más bevacizumab. Los esquemas de Qx incluyeron oxaliplatino/capecitabina (XELOX), irinotecán/FU-LV (IFL), FU/LV, FU/LV/oxaliplatino (FOLFOX), FU-LV/irinotecán (FOLFIRI), FU en bolo, LV y oxaliplatino (bFOL) y capecitabina/oxaliplatino (CAPOX).

En un estudio realizado en Japón, desde la perspectiva de los enfermos, se comparó la rentabilidad del tratamiento con bevacizumab más XELOX, respecto de la Qx aislada; la primera opción no resultó beneficiosa. En otro estudio, el agregado de bevacizumab al esquema FOLFOX tampoco fue favorable, en términos de CE, en comparación con la terapia con FOLFOX, sin bevacizumab. En otro trabajo del Reino Unido, en el cual se calcularon los QALY, el agregado de bevacizumab no fue rentable. En cambio, en un estudio de Corea, el agregado de bevacizumab al esquema FOLFIRI mejoró la supervivencia de los enfermos y, por lo tanto, sería una opción rentable.

Bevacizumab más Qx, respecto de cetuximab más Qx

Sólo una investigación analizó la relación CE del tratamiento de primera línea con cetuximab más Qx, en comparación con bevacizumab más Qx. El análisis se limitó a enfermos con metástasis hepáticas, en el ámbito asistencial de Alemania. El tratamiento de primera línea con cetuximab más FOLFIRI fue una opción beneficiosa en términos de CE, respecto de la terapia con bevacizumab más FOLFOX en pacientes con metástasis hepáticas y tumores *KRAS* positivos.

Cetuximab respecto de otros tratamientos

Nueve trabajos realizaron estas comparaciones. En un trabajo de Bélgica, el tratamiento con cetuximab más irinotecán fue favorable en términos de CE, en los dos escenarios analizados (respecto de la mejor terapia de sostén [MTS] y de la asistencia activa de sostén [AAS]). En un estudio, el cetuximab más irinotecán fue una opción terapéutica favorable de tercera línea, en comparación con el tratamiento convencional. Sin embargo, debido a los costos altos, la alternativa no fue rentable en el ámbito de Noruega. En un trabajo en el cual se realizaron ACE y ACU para el cetuximab más irinotecán respecto de la MTS/AAS, los ICER fueron de 79 073 dólares por LYG y de 105 997 dólares por QALY ganado, respectivamente.

En cuatro trabajos se evaluó la rentabilidad de la monoterapia con cetuximab, en relación con la presencia de mutaciones del *KRAS*. En dos de ellos se comprobaron mejoras del ICER sólo en los enfermos con CCRm sin mutaciones del *KRAS*. En otros estudios, el estudio genético, antes de iniciar el tratamiento con cetuximab, fue favorable en términos de CE. En un ensayo en el cual se analizaron las mutaciones en el oncogén *BRAF*, luego del estudio del gen *KRAS* y antes de la administración de cetuximab, la administración de cetuximab más MTS fue el abordaje más rentable. En cambio, para los enfermos con mutaciones en el *KRAS* o en el *BRAF*, la MTS sería el abordaje de elección.

Panitumumab

El estudio genético de *KRAS* también es favorable en términos de CE, antes de la monoterapia con panitumumab.

ACE para diferentes secuencias de tratamiento

El beneficio asociado con el agregado de anticuerpos monoclonales tiene lugar a expensas de costos más altos por LYG. Los ICER se tornan más desfavorables cuando el irinotecán se utiliza en combinación con cetuximab, como tercera opción de tratamiento.

Calidad de los estudios

Los ensayos incluidos fueron de buena calidad (puntaje promedio del QHES de 76.3); alrededor de las dos terceras partes de los estudios fueron de buena calidad. Sin embargo, los puntajes derivaron de la evaluación de secciones diferentes en cada trabajo.

Discusión

Según los resultados de la presente revisión, los ICER asociados con la terapia de primera línea con bevacizumab más Qx son muy altos, de modo tal que el bevacizumab no parece una alternativa rentable para el tratamiento de enfermos con CCRm. Aunque, en un estudio, el bevacizumab mejoró la supervivencia global y se vinculó con una relación CE favorable, los resultados, en opinión de los autores, deben interpretarse con cautela.

El tratamiento con cetuximab más Qx o la MTS (sin estudio genético) tampoco sería rentable. Cabe destacar, sin embargo, que en la actualidad, antes de la administración de cetuximab es obligatorio realizar el estudio genético del KRAS. Incluso así, la mayoría de los trabajos no sugirieron que el abordaje sea rentable. En una investigación, la combinación de cetuximab e irinotecán pareció beneficiosa, en términos de CE. El rastreo genético, seguido del tratamiento con panitumumab sería apropiado, pero se requieren más estudios, ya que dicha conclusión surgió a partir de los datos de una única investigación. El estudio genético del KRAS, antes de la indicación de cetuximab o panitumumab, siempre es favorable en términos económicos y de eficacia.

Con excepción de un trabajo, los restantes estudios incluidos en la presente revisión fueron de buena calidad; incluso así, algunos criterios a menudo no se cumplieron en ningún caso. Hasta la fecha, ninguna investigación evaluó la relación CE del tratamiento de primera línea con cetuximab o panitumumab; tampoco se dispone de datos para los esquemas secuenciales.

El perfil farmacogenómico tiene una importancia decisiva en el contexto del tratamiento farmacológico del CCRm. Sin embargo, las consecuencias económicas no son previsibles. El estudio genético genera costos adicionales para los sistemas de salud, pero a la inversa induce ahorros vinculados con el uso de terapias dirigidas. En definitiva, cada sociedad y los sistemas de salud de cada país deberán establecer cuáles son los costos que están dispuestos a afrontar en este contexto.

 Información adicional en www.siicsalud.com/dato/resiic.php/142386



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

4 - Los Tumores Pequeños se Asocian con la Aparición de Enfermedad Renal Crónica después de la Nefrectomía Radical en los Pacientes con Carcinoma de Células Renales

Gyun Jeon H, Choo S, Lee H y colaboradores

Sungkyunkwan University School of Medicine, Seúl, Corea del Sur

[Small Tumour Size is Associated with New-Onset Chronic Kidney Disease after Radical Nephrectomy in Patients with Renal Cell Carcinoma]

European Journal of Cancer 50(1):64-69, Ene 2014

Respecto de los tumores de 4 a 7 cm y de más de 7 cm, las lesiones de menos de 4 cm se asocian con más riesgo de aparición de enfermedad renal crónica en el transcurso de los 3 años posteriores a la nefrectomía radical.

La detección accidental de carcinomas de células renales es cada vez más común gracias al avance tecnológico en los estudios por imágenes y a la mayor frecuencia con la que éstos se solicitan en el contexto de los controles de rutina. En consecuencia, también el tamaño de los tumores identificados en esta forma es, en promedio, menor. El tamaño de las lesiones es un factor que el cirujano tiene en cuenta al momento de optar por la nefrectomía radical o total. En algunos estudios, el tamaño del tumor predijo en forma independiente la declinación del índice de filtrado glomerular (IFG) antes de la cirugía, en tanto que la edad avanzada, la presencia de diabetes, el tipo de intervención y el IFG bajo antes de la nefrectomía fueron factores que anticiparon la función renal posquirúrgica. En un estudio con una muestra limitada de enfermos, el tamaño del tumor también anticipó el IFG luego de la cirugía. El objetivo de la presente investigación fue analizar la asociación entre el tamaño de los carcinomas de células renales (CCR), el IFG antes de la cirugía y su modificación luego de la nefrectomía radical. Los autores también identificaron los factores asociados con la aparición de enfermedad renal crónica (ERC) posquirúrgica en una amplia muestra de pacientes con CCR.

Pacientes y métodos

Para el presente análisis retrospectivo se incluyeron 2 225 nefrectomías realizadas en enfermos con CCR entre 1995 y 2010; el 77% de los pacientes fueron sometidos a nefrectomía radical (n = 1 709) en tanto que en el 23% (n = 516) se realizaron nefrectomías parciales.

Se llevaron a cabo 153 nefrectomías por CCR metastásico; el 71.5%, el 12.1%, el 14.3% y el 1.8% de los enfermos presentaron CCR en estadios T1, T2, T3 y T4, respectivamente. El 70.9% (n = 1 578) y el 29.1% (n = 647) de los pacientes fueron sometidos a cirugía a cielo abierto y cirugía laparoscópica, respectivamente.

Para el presente estudio sólo se incluyeron los individuos en quienes se practicó nefrectomía radical por CCR. Los niveles séricos de la creatinina se valoraron antes de la cirugía, en el transcurso de los siete días posteriores a ésta y a los 3, 12 y 36 meses de la nefrectomía radical. Se excluyeron los pacientes que recibieron inmunoterapia nefrotóxica y quimioterapia

antes la intervención y después de ésta, así como los sujetos con CCR bilaterales.

Fueron analizados 1 371 pacientes con determinación de los niveles séricos de creatinina antes de la nefrectomía, a los siete días y a los 3 y 12 meses posteriores a la intervención. El IFG se estimó con la fórmula abreviada *Modification of the Diet and Renal Disease* (MDRD); la ERC se diagnosticó en los enfermos con un IFG < 60 ml/min/1.73 m².

El estadio tumoral se determinó con el sistema TNM del *American Joint Committee on Cancer/Union for International Cancer Control*. El grado nuclear se determinó con el sistema Fuhrman. El tamaño tumoral se estimó en la tomografía computarizada (TC), realizada antes de la cirugía. Según la extensión del tumor, las lesiones se clasificaron en endofíticas (extensión inferior al 40%), mesofíticas (extensión entre el 40% y el 60% por fuera de la superficie del borde natural del riñón) y exofíticas (extensión superior al 60%). Los enfermos sometidos a nefrectomía radical se clasificaron en tres grupos según el tamaño de los tumores: 4 cm o menos (grupo A), 4 a 7 cm (grupo B) y más de 7 cm (grupo C).

La asociación entre el tamaño del tumor y el IFG prequirúrgico se determinó con coeficientes de correlación. Las características clínicas y anatomopatológicas entre los grupos y las diferencias en el IFG en relación con el tumor se analizaron con pruebas de *chi* al cuadrado y modelos ANOVA. Las comparaciones del IFG en el mismo grupo, en diferentes momentos, se realizaron con pruebas de la *t*. En 959 enfermos con IFG normal antes de la cirugía se analizó la aparición de ERC a los tres años de la nefrectomía, en modelos de variables múltiples separados.

Resultados

La edad promedio de los 1 371 pacientes estudiados fue de 54.7 años (17 a 83 años). Los niveles séricos promedio de la creatinina, antes de la cirugía, fueron de 1.04 ± 0.69 mg/dl, en tanto que la media del IFG basal fue de 81.8 ml/min/m². El tamaño tumoral promedio fue de 5.6 ± 3.2 cm (0.5 a 32 cm); el 84.6% de los enfermos tuvieron el subtipo histológico de células claras (n = 1 158); 82 y 101 pacientes (6% y 6.8%, respectivamente) presentaron la variedad papilar y cromófoba, en ese orden.

No se registraron diferencias significativas en la edad, el sexo, el puntaje ASA y la presencia de hipertensión arterial o diabetes entre los tres grupos de enfermos, en relación con el tamaño de los tumores. Los pacientes con tumores de más de 7 cm presentaron un mayor índice de masa corporal (IMC) y, por lo general, tuvieron lesiones exofíticas, con subtipo histológico sin células claras y grado Fuhrman mayor. Con mayor frecuencia, estos enfermos fueron sometidos a cirugía a cielo abierto, en comparación con los sujetos con tumores de menos de 4 cm y de 4 a 7 cm.

Se observó una correlación entre el mayor tamaño tumoral y el descenso del IFG ($R^2 = 0.004$, $p = 0.015$). El IFG prequirúrgico difirió significativamente en los grupos A, B y C (83, 82 y 79.4 ml/min/1.73 m²,

respectivamente, $p = 0.040$). El IFG fue más bajo en los enfermos con tumores de más de 7 cm (79.4 ± 20.8 ml/min/1.73 m²), respecto de los pacientes con lesiones de 4 cm o menos (83 ± 21.2 ml/min/1.73 m²; $p = 0.013$). En los enfermos con tumores endofíticos, el IFG en cada grupo fue de 84.7, 81.8 y 76.6 ml/min/1.73 m², respectivamente ($p = 0.006$).

Entre los 347 enfermos con tumores de más de 7 cm, el IFG promedio se redujo de 79.4 ml/min/1.73 m² antes de la cirugía a 60.9 ml/min/1.73 m² inmediatamente después de ésta, con pocos cambios posteriores (60.9 ml/min/1.73 m² a los tres meses y 61.5 ml/min/1.73 m² al año).

En los 463 pacientes con tumores de 4 a 7 cm, el IFG disminuyó de 82 ml/min/1.73 m² antes de la nefrectomía a 57.8 ml/min/1.73 m², inmediatamente después de la cirugía; el IFG aumentó a 59 ml/min/1.73 m² a los tres meses y a 59.9 ml/min/1.73 m² al año.

En los 561 enfermos con tumores de 4 cm o menos se registraron cambios en el IFG, similares a los observados en el grupo anterior (83 ml/min/1.73 m² antes de la cirugía, 54.8 ml/min/1.73 m² inmediatamente después, 57.5 ml/min/1.73 m² a los tres meses [$p < 0.001$] y 58.4 ml/min/1.73 m² al año [$p = 0.030$]).

El descenso promedio del IFG en el transcurso de la semana posterior a la intervención fue más importante en los enfermos con tumores de 4 cm o menos, respecto de los pacientes con lesiones de 4 a 7 cm o de más de 7 cm (28 ml/min/1.73 m² respecto de 24.2 ml/min/1.73 m² y de 18.5 ml/min/1.73 m², respectivamente, $p < 0.001$).

El IFG al año de la intervención quirúrgica fue inferior en los pacientes con tumores de 4 cm o menos, respecto de los enfermos con tumores de más de 7 cm ($p = 0.009$). La incidencia de declinación de la función renal (descenso del IFG > 30%) al año de la nefrectomía fue mayor en los enfermos con tumores de 4 cm o menos, en comparación con los pacientes con lesiones de 4 a 7 cm y los sujetos con tumores de más de 7 cm (52.4%, 41.5% y 33.7%, respectivamente, $p < 0.001$).

En los enfermos con IFG previo a la cirugía > 60 ml/min/1.73 m², los factores que predijeron la aparición de ERC a los tres años de la nefrectomía fueron la mayor edad (*odds ratio* [OR] = 1.04; $p < 0.001$), la presencia de diabetes (OR = 2.17, $p = 0.003$), la hipertensión arterial (OR = 1.5; $p = 0.020$), los valores más bajos del IFG antes de la cirugía (OR = 0.93, $p < 0.001$) y los niveles séricos altos de ácido úrico antes de la nefrectomía (OR = 1.21, $p = 0.004$).

Los pacientes con tumores de 4 cm o menos y los enfermos con tumores de 4 a 7 cm tuvieron un riesgo 2.37 ($p < 0.001$) y 2.24 veces más alto ($p < 0.001$) de presentar ERC en el transcurso de los tres años posteriores a la cirugía, en comparación con los enfermos con tumores de más de 7 cm.

Discusión

En el presente estudio se analizaron las relaciones entre el tamaño de los CCR y la función renal, antes de la nefrectomía y en varios momentos después de su realización. Antes de la cirugía, el IFG en los pacientes

con tumores de más de 7 cm fue significativamente inferior, respecto del de los enfermos con tumores de 4 cm o menos. Al igual que en otros estudios, se constató una correlación entre el mayor tamaño de los tumores y el menor IFG, anterior a la nefrectomía.

En cambio, la disminución del IFG luego de la operación fue inferior en los enfermos con tumores de más de 7 cm, respecto de los otros dos grupos. En un trabajo previo, los enfermos sometidos a nefrectomía radical fueron clasificados según el tamaño de las lesiones (7 cm o menos y más de 7 cm); la declinación del IFG > 30% al año de la cirugía fue más frecuente en los pacientes con tumores de 7 cm o menos. La edad de los enfermos es otro factor que contribuye en la disminución del IFG, luego de la nefrectomía.

Diversos grupos de investigación refirieron que la pérdida del volumen renal normal, posterior a la nefrectomía, induce una adaptación de la función renal en el riñón remanente. Los resultados del presente trabajo sugieren que el tiempo necesario para que el riñón contralateral se adapte funcionalmente difiere según el tamaño de los tumores. Los tumores de mayor tamaño se asocian con pérdida parenquimatosa más importante y con mayor deterioro funcional del riñón afectado, antes de la cirugía. En este escenario se produce hipertrofia e hiperfiltración del riñón remanente; el inicio del proceso de adaptación en el riñón sano comienza antes de la cirugía, en función del tamaño del tumor en el riñón afectado. De hecho, el IFG se modificó muy poco en los primeros siete días y al año de la nefrectomía en los enfermos con tumores de más de 7 cm, un fenómeno que sugiere que la adaptación funcional del riñón contralateral se inició antes de la nefrectomía, en respuesta a la mayor pérdida de parénquima en el riñón comprometido. Los cambios compensatorios finales ocurrieron en el transcurso de los siete días que siguieron a la cirugía.

El IFG en los pacientes con tumores de 4 cm o menos aumentó considerablemente entre los 7 y los 90 días y entre los 3 y 12 meses posteriores a la nefrectomía; incluso así, los valores absolutos del IFG en este grupo de enfermos fueron más bajos que los que se registraron en pacientes con tumores de más de 7 cm, un hallazgo que indica que el riñón contralateral no se adaptó antes de la intervención; el proceso de compensación e hiperfiltración aparentemente comenzó después de la nefrectomía.

Además de los factores convencionales de riesgo de ERC, luego de la nefrectomía radical (diabetes, edad, IFG previo a la cirugía y aparición de insuficiencia renal aguda [IRA] luego de la intervención), en el presente trabajo, los tumores pequeños se asociaron con un riesgo más alto de aparición de ERC, en el transcurso de los tres años posteriores a la nefrectomía. Estos hallazgos avalan la importancia de la nefrectomía parcial, en función del tamaño tumoral.

En conclusión de los autores, los resultados del presente estudio indican que el tamaño de los tumores se correlaciona con el IFG previo a la cirugía por CCR. Los pacientes con tumores de mayor tamaño tuvieron IFG más alto después de la nefrectomía radical, en comparación con los enfermos con tumores más pequeños, a los siete días y a los 3 y 12 meses de la operación. Asimismo, los tumores de menos de 4 cm se asociaron con mayor riesgo de aparición de ERC luego de la nefrectomía radical, en comparación con las lesiones de mayor tamaño. Por lo tanto, la nefrectomía parcial debe ser la intervención preferida, en la medida de lo posible.



+ Información adicional en www.siicsalud.com/dato/resiic.php/142389

5 - Identificación de Células Iniciadoras de Tumores Cerebrales mediante el Marcador de Células Madre Aldehído Deshidrogenasa

Choi S, Lee J, Kim S y colaboradores

Seoul National University Children's Hospital, Seúl, Corea del Sur

[Identificación de Brain Tumor Initiating Cells Using the Stem Cell Marker Aldehyde Dehydrogenase]

European Journal of Cancer 50(1):137-149, Ene 2014

La aldehído deshidrogenasa es una enzima que podría emplearse como marcador de las células iniciadoras de tumores cerebrales. Debido a su papel funcional, dicha enzima también puede constituir un blanco terapéutico potencial para los pacientes con tumores cerebrales.

A pesar de los avances en el campo de la neurocirugía y la quimioterapia, el pronóstico de los pacientes con tumores cerebrales es desfavorable. Esto se vincula con la resistencia al tratamiento y las dificultades para lograr la exéresis radical del tumor. En la actualidad se considera que los tumores cerebrales surgen a partir de una población de células indiferenciadas con características en común con las células madre neurales normales, denominadas células madre o iniciadoras de tumores cerebrales. Dichas células son las responsables del inicio del tumor y de la resistencia al tratamiento.

El CD133 es un marcador hematopoyético de células madre. Según lo informado, dicho marcador sería útil para identificar a las células iniciadoras de tumores cerebrales. No obstante, existen células CD133+ en diferentes tejidos y también se observan células cancerosas CD133-. En estudios más recientes se identificó a la aldehído deshidrogenasa (ALDH) en células madre pertenecientes tanto a tejidos normales como a tejidos cancerosos. Dicha enzima se encuentra en el citoplasma celular y su actividad puede detectarse mediante técnicas diversas, entre las que se incluye la citometría de flujo con Aldefluor®, un sustrato fluorescente de la ALDH. Entre las ventajas del empleo de dicho sustrato se destaca su simplicidad,



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

reproducibilidad y fiabilidad para distinguir la viabilidad y la estabilidad celular.

El presente estudio se llevó a cabo mediante la aplicación de citometría de flujo con Aldefluor® con el objetivo de evaluar el papel de la ALDH como marcador universal de las células iniciadoras de tumores cerebrales. Además, se evaluó el papel biológico de la ALDH para mantener el estado de las células madre.

Métodos

Los autores aislaron células tumorales a partir de muestras de tejidos obtenidas de pacientes pediátricos y adultos con tumores cerebrales que habían recibido tratamiento quirúrgico. Las células aisladas fueron conservadas en un medio específico que contenía factores de crecimiento. Una vez formados los agregados primarios, fueron recolectados y depositados en una matriz extracelular con el fin de obtener una capa de una célula de espesor. Luego, las células fueron disociadas y lavadas para generar nuevas monocapas.

La medición de la actividad de la ALDH tuvo lugar mediante el empleo de una prueba de reacción específica para el Aldefluor®. La citometría de flujo permitió aislar las células marcadas. Luego se indujo la formación de neuroesferas y se cuantificó la cantidad de esferas tumorales mediante microscopía invertida. Para aplicar la técnica de dilución limitante, las esferas fueron disociadas en suspensiones de células aisladas y luego analizadas para detectar la expresión de la ALDH. El siguiente paso consistió en la ubicación de las células en medios de cultivo de esferas con diferentes densidades y la cuantificación posterior de las esferas tumorales formadas. Para caracterizar las neuroesferas, las células fueron fijadas y evaluadas mediante anticuerpos específicos e inmunofluorescencia. La diferenciación de las células ALDH+ y ALDH- fue seguida por la realización de un ensayo de proliferación y viabilidad celular. Luego se analizó la expresión de factores relacionados con la reprogramación celular mediante reacción en cadena de la polimerasa con transcriptasa inversa (PCR-TR). La inhibición de la ALDH tuvo lugar mediante el empleo de 4-dietilamino benzaldehído (DEAB). También se llevó a cabo la inhibición selectiva de la ALDH1.

Por último, se analizó la formación de tumores en animales de experimentación. En este caso se emplearon al menos dos casos de cada tipo de tumor cerebral. El experimento consistió en la implantación de células ALDH+ o ALDH- en el cerebro de ratones mediante un dispositivo estereotáctico y una técnica mínimamente traumática. Luego de tres meses, los animales fueron sacrificados con el fin de extraer el tejido tumoral y obtener nuevas neuroesferas. Éstas fueron disociadas para inyectar nuevas células en el cerebro de otros animales. Un mes después de la implantación se evaluó la formación de tumores secundarios.

Resultados

La proporción de células que expresaban ALDH varió entre el 0.3% y el 28.9%, según el tipo de tumor cerebral. Dado que todos los tumores presentaron

células ALDH, los autores sugieren que dicho marcador se expresa en forma universal en las células tumorales primarias. La proporción de células ALDH+ fue mayor en los tumores más agresivos, como el tumor teratoide/rabdoide atípico, el meduloblastoma, el ependimoma y el glioblastoma. En cuanto a los tumores benignos, la mayor proporción de células ALDH+ se verificó en el astrocitoma subependimario de células gigantes. La proporción de células CD133+ fue mayor en presencia de ALDH+, en comparación con lo observado en ausencia de ALDH. Es posible indicar que la ALDH y el CD133 no son marcadores mutuamente excluyentes.

Las células ALDH+ comenzaron a formar colonias esféricas a las 24 horas de incubación. Esto no tuvo lugar en las células ALDH-. Además, las células ALDH+ formaron neuroesferas flotantes dentro de los 7 días de incubación, en tanto que las células ALDH- formaron agregados más pequeños o no formaron neuroesferas. Las células ALDH+ derivadas de los diferentes tipos de tumores fueron más clonogénicas que las células ALDH-.

Las células ALDH+ presentaron características de células madre. Esto se observó en una proporción baja de células ALDH-. Además, las células ALDH+ tuvieron la capacidad para diferenciarse en linajes neurales, en tanto que las células ALDH- no expresaron marcadores de diferenciación neural. El potencial proliferativo de las células ALDH+ pertenecientes al neuroblastoma y tumor teratoide/rabdoide atípico luego de 3 días de incubación fue significativamente superior, en comparación con el potencial de proliferación de las células ALDH-. No se hallaron diferencias significativas en términos de potencial proliferativo entre las células de ependimoma y glioblastoma. El día 7 de incubación se observó la superioridad significativa de las células ALDH+ respecto de las células ALDH- pertenecientes a todos los tipos de tumores. Es posible indicar que las células ALDH+ mantienen un potencial activo de crecimiento durante un período más prolongado que las células ALDH-. Además, el perfil genético de las células ALDH+ coincidió con las características de las células madre.

El silenciamiento de la ALDH1 resultó en la disminución significativa de la formación y el tamaño de las neuroesferas. Asimismo, las células sin ALDH1 presentaron una viabilidad significativamente inferior en comparación con las células control. Sólo las células ALDH+ fueron capaces de generar tejidos tumorales en forma sistemática. Esto indicó el potencial tumorigénico elevado de las células ALDH+ y su capacidad para generar tumores secundarios.

Discusión

De acuerdo con los resultados obtenidos, las células ALDH tienen características que coinciden con lo esperado al evaluar las células iniciadoras de tumores cerebrales. Concretamente, las células ALDH+ crecen como neuroesferas, expresan marcadores de células madre neurales, pueden generar neuronas y células gliales y tienen un potencial proliferativo elevado. Además, tienen los genes necesarios para la generación de células madre pluripotenciales. La capacidad de las

células iniciadoras de tumores cerebrales para renovarse fue afectada por el silenciamiento de la ALDH1. Asimismo, la inyección de las células ALDH+ resultó en la generación de nuevos tumores.

La existencia de diferentes marcadores de las células iniciadoras de tumores cerebrales indica la heterogeneidad de los tumores cerebrales y la imposibilidad de identificarlos con un solo marcador. A diferencia de la expresión variable de CD133, la actividad de la ALDH tuvo lugar en todos los tumores investigados. El patrón de expresión de la ALDH se relacionaría con las características biológicas de los tumores. Es importante destacar que el astrocitoma subependimario de células gigantes fue el único tumor benigno con un porcentaje elevado de células ALDH. Dicho hallazgo coincide con la concepción de la ALDH como un marcador de las células iniciadoras de tumores cerebrales primitivas e indiferenciadas.

Las células ALDH+ presentaron una frecuencia superior de CD133 en comparación con las células ALDH-. La presencia de ALDH y CD133 podría ser importante respecto de la definición del fenotipo de la célula iniciadora de tumores cerebrales. Es necesario contar con estudios adicionales que permitan caracterizar las subpoblaciones de células iniciadoras de tumores cerebrales con mayor precisión. Mientras que la función biológica del CD133 es desconocida, la ALDH sería fundamental para mantener la función de las células madre. De hecho, en presencia de inhibidores de la actividad de la ALDH se observó una disminución de la formación de neuroesferas. Asimismo, la inhibición específica de la ALDH1 resultó en la disminución de la formación de esferas y de la viabilidad celular. En consecuencia, la administración de tratamientos dirigidos específicamente contra la ALDH1 puede resultar favorable para erradicar las células iniciadoras de tumores cerebrales en pacientes con esta afección.

Los autores sugieren que la aparición de tumores embrionarios y gliales no puede explicarse mediante la teoría de las células madre iniciadoras de tumores. Dichos tumores derivarían de diferentes células. Por ejemplo, los tumores embrionarios surgirían a partir de células madre neurales normales o células progenitoras más restringidas. En cuanto a los tumores gliales, es posible que su aparición tenga lugar luego de la acumulación de mutaciones que otorgan propiedades similares a las de las células madre. Es necesario contar con más estudios al respecto.

Conclusión

La ALDH podría emplearse como marcador de las células iniciadoras de tumores cerebrales en pacientes con tumores cerebrales primarios. Dicha enzima tiene un papel funcional en cuanto a la formación de esferas neurales. En consecuencia, la creación de terapias dirigidas contra las células ALDH puede resultar beneficiosa para el tratamiento de los pacientes con tumores cerebrales.

6 - Factores Pronósticos en las Personas Mayores con Mesotelioma Pleural Maligno: Resultados de una Encuesta Multicéntrica

Ceresoli G, Grosso F, Botta M y colaboradores

Cliniche Humanitas Gavazzeni, Bérgamo; Ospedale SS Antonio e Biagio, Alessandria; Ospedale S. Spirito, Casale, Italia

[Prognostic Factors in Elderly Patients with Malignant Pleural Mesothelioma: Results of a Multicenter Survey]

British Journal of Cancer, Jun 2014

En este estudio retrospectivo de una gran serie de pacientes añosos con mesotelioma pleural maligno, la histología no epitelioide, la edad de 75 años o más, el estadio tumoral avanzado y la presencia de comorbilidades fueron factores pronósticos significativos.

La incidencia de mesotelioma pleural maligno (MPM) está en aumento en todo el mundo como consecuencia de la exposición masiva al asbesto, principalmente en las personas mayores, debido al período prolongado de latencia entre la exposición y el diagnóstico. En efecto, en diversos estudios epidemiológicos se informó el incremento de pacientes ancianos con MPM en los países industrializados. Sin embargo, no se cuenta con normas específicas para su tratamiento y, en consecuencia, se pasa de terapias subóptimas a excesivamente tóxicas, con malos resultados en comparación con las personas de menor edad.

Las personas mayores con tumores relativamente raros como el MPM están subrepresentadas en los ensayos clínicos. Al respecto, en la investigación en fase III con cisplatino/pemetrexed que estableció la terapia sistémica actual para el MPM, la media de la edad de los participantes fue de 61 años y el porcentaje de personas de 70 años o más fue del 19%. No se cuenta con estudios prospectivos y retrospectivos sobre los factores pronósticos y la eficacia y tolerabilidad de los tratamientos oncológicos en las personas mayores con MPM.

El objetivo de este estudio fue evaluar retrospectivamente el diagnóstico y el tratamiento de una gran serie de pacientes ancianos con MPM atendidos en seis centros italianos en un período de siete años después de la biodisponibilidad del pemetrexed, con especial atención en los factores que afectan la supervivencia, como las comorbilidades.

Pacientes y métodos

La investigación se realizó en los departamentos de oncología de seis centros italianos que atienden gran cantidad de pacientes con MPM y tienen experiencia en estos casos. Se revisaron las historias clínicas de las personas de 70 años o más con diagnóstico de MPM entre enero de 2005 y noviembre de 2011. Para cada participante se recabó información sobre la edad, la exposición al asbesto, el sexo, la histología, el estadio tumoral, el estado funcional según el *Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status* (ECOG-PS), el índice de comorbilidad de Charlson (ICC) y la modalidad terapéutica, la cual se correlacionó con la supervivencia global (SG). La exposición al asbesto

se clasificó como ocupacional, ambiental, incierta o no documentada. El estadio del MPM se evaluó según el sistema de estadificación del *International Mesothelioma Interest Group* (IMIG) y la mejor respuesta a la terapia según los criterios modificados *Response Evaluation Criteria in Solid Tumors* (RECIST) para MPM.

El criterio principal de valoración fue la SG, la cual se analizó según las siguientes variables: sexo, edad (menos de 75 años y 75 años o más), ECOG-PS (0 contra 1 o más), histología (epitelial contra no epitelial), estadio según el IMIG (I-II contra III-IV), exposición al asbesto, presencia de comorbilidades (ICC 0 contra 1 o más) y regímenes terapéuticos basados en pemetrexed. Las curvas de supervivencia se generaron con el método de Kaplan-Meier. Todos los parámetros se evaluaron como variables categóricas mediante análisis univariado y los que alcanzaron significación estadística se incluyeron en el modelo de riesgo proporcional de Cox multivariado. Se calcularon los *hazard ratio* (HR), con los intervalos de confianza (IC) del 95%. La significación estadística se estableció en un valor de $p < 0.05$.

Resultados

De un total de 715 pacientes consecutivos con diagnóstico de MPM, se identificaron 241 personas mayores con datos clínicos completos (34% de la población total). La proporción de ancianos fue similar en todos los centros médicos. La mediana de la edad fue de 75 años (70 a 92 años), el 20% ($n = 48$) tenía 80 años o más. Los participantes eran principalmente de sexo masculino (64%) y tuvieron un ECOG-PS de 0-1 (94%). Se documentó la exposición al asbesto en el 80% de los casos, con una alta tasa de exposición ambiental debido principalmente a la contribución de dos centros. En la mayoría de los casos el diagnóstico de MPM fue histológico y sólo en el 5% fue citológico o clínico radiológico. Más de dos tercios de los pacientes tuvieron un subtipo histológico epitelioide; el estadio IMIG fue I-II en 149 pacientes (62%) y III-IV en 92 (38%). No se encontraron comorbilidades (ICC = 0) en 145 personas (60%), mientras que se documentó por lo menos una comorbilidad (ICC 1 o más) en 92 (38%). Las comorbilidades principales registradas fueron la enfermedad vascular periférica, la diabetes y la enfermedad hepática crónica.

En total, 198 pacientes (82%) recibieron tratamiento, mientras que 43 (18%) sólo recibió cuidados de sostén (CS). Se utilizó tratamiento activo multimodal (cirugía, quimioterapia y, en algunos casos, radioterapia) en 18 personas y quimioterapia solamente en 180. En el grupo de 75 años o más ($n = 122$), tres pacientes recibieron terapia multimodal, 86 quimioterapia y 33 CS; las cifras respectivas para el grupo de 80 años o más ($n = 48$) fueron de 0, 30 y 18 personas.

Los candidatos a cirugía fueron las personas con estadios iniciales (I-II), con un buen estado funcional (ECOG-PS de 1 o menos), con ausencia de comorbilidades significativas (ICC de 1 o menos) y función pulmonar y cardíaca apropiadas. La quimioterapia de primera línea se basó principalmente

en pemetrexed y en la mayoría de los casos se utilizó pemetrexed y carboplatino. En total, 178 personas (74% de la población en estudio) recibieron un régimen basado en pemetrexed. Se logró una respuesta completa en un paciente y respuesta parcial en 45, con una tasa de respuesta del 23%; 75 tuvieron enfermedad estable (38%) y 54 progresión de la enfermedad. La tasa de control global de la enfermedad fue del 61%. Se administró tratamiento quimioterápico de segunda línea en 87 individuos (44% de los sometidos a quimioterapia de primera línea, 36% de la población total estudiada); aproximadamente un cuarto de los participantes recibió nuevamente pemetrexed, y el resto, un régimen basado en gemcitabina o vinorelbina o un agente experimental. Se observó respuesta a la terapia de segunda línea en seis casos (7%), con 26 pacientes con enfermedad estable (30%; control global de la enfermedad 37%). En las personas que recibieron nuevamente pemetrexed, la tasa de respuesta fue del 20% ($n = 5$), se documentó estabilización de la enfermedad en 11 casos (44%; control global de la enfermedad 64%).

La mediana del seguimiento fue de 40.1 meses (0.2 a 80.8 meses), 215 pacientes fallecieron y 26 continuaron con vida. La mediana de la SG fue de 11.4 meses. Las estimaciones a un año y a dos años fueron del 48.4% (IC 95%: 41.9% a 54.6%) y 21% (IC 95%: 16% a 26.5%), respectivamente. En el análisis univariado, la edad de 75 años o más, la exposición documentada al asbesto, la histología no epitelioide del tumor, el estadio IMIG avanzado (III-IV), la presencia de cualquier comorbilidad (ICC de 1 o más) y la ausencia regímenes basados en pemetrexed se correlacionaron significativamente con una SG más corta. No se registraron diferencias en la supervivencia según el sexo. La edad permaneció como un factor pronóstico aun cuando se consideró como valor de corte la edad de 80 años. Al respecto, las personas de 80 años o más tuvieron una mediana de SG de 6.7 meses en comparación con 13.1 meses en los menores de 80 años ($p < 0.001$). En el análisis multivariado, la histología no epitelioide (HR 2.32; IC 95%: 1.66 a 3.23, $p < 0.001$), la edad de 75 años o más (HR 1.44; IC 95%: 1.08 a 1.93, $p = 0.014$), el estadio IMIG avanzado (HR 1.47; IC 95%: 1.09 a 1.98, $p = 0.011$) y la presencia de comorbilidades según el ICC (HR 1.38; IC 95%: 1.02 a 1.85, $p = 0.034$) mantuvieron la correlación significativa con la SG más corta. Por el contrario, la exposición al asbesto no se correlacionó significativamente con la SG (HR 1.28; IC 95%: 0.89 a 1.85, $p = 0.183$). En el mismo modelo, el tratamiento con pemetrexed se asoció con una mejoría en la SG (HR 0.40; IC 95%: 0.28 a 0.56, $p < 0.001$).

Discusión y conclusión

Comentan los autores que los resultados de su análisis confirmaron que en la población añosa de pacientes con MPM, el subtipo histológico no epitelioide se asoció con el peor pronóstico. Al igual que en otras series con personas con otros tipos de cáncer, la edad de 75 años o más se vinculó significativamente con

una SG más corta. La mayoría de las personas mayores incluidas en esta investigación tuvieron un buen estado general (ECOG-PS 0–1 en el 94% de los casos), aunque este dato por sí solo no es suficiente en pacientes añosos. En años recientes, la evaluación geriátrica completa comprende la determinación del estado general y cognitivo, así como de las comorbilidades. En la presente serie de personas mayores con MPM, la presencia de cualquier comorbilidad (ICC de 1 o más) se correlacionó significativamente con una SG más corta en el análisis multivariado, con un 38% de incremento en el riesgo de mortalidad. La mayoría de los casos correspondientes a esta serie tuvieron un estadio tumoral IMIG I-II y el estadio inicial tuvo un valor pronóstico positivo en el análisis multivariado. El tratamiento con pemetrexed fue un factor predictivo positivo significativo de la SG. El tratamiento con pemetrexed en ancianos con MPM es factible y confirma los datos previos en el MPM y otros tipos de cáncer.

En conclusión de sus autores, en este estudio retrospectivo de una gran serie de pacientes añosos con MPM, la histología no epitelioides, la edad de 75 años o más, el estadio IMIG avanzado y la presencia de comorbilidades fueron factores pronósticos significativos. La quimioterapia basada en pemetrexed se correlacionó sustancialmente con la supervivencia. Los estudios prospectivos en las personas mayores con MPM deben incluir los factores pronósticos tales como las escalas de comorbilidad.



+ Información adicional en
www.siicsalud.com/dato/resiic.php/142397



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

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

7 - Influencia del Tratamiento Regular con Aspirina en la Evolución de los Pacientes con Cáncer de Colon

Reimers M, Bastiaannet E, Liefers G y colaboradores

JAMA Internal Medicine 174(5):732-739, May 2014

Numerosos estudios preclínicos, epidemiológicos y aleatorizados sugirieron que la aspirina se asocia con efectos antitumorales. En diversos trabajos, la utilización de aspirina luego del diagnóstico de cáncer colorrectal (CCR) mejoró la supervivencia específica, relacionada con el tumor, y la supervivencia global. Además, en un ensayo en el cual se valoraron los beneficios cardiovasculares de la aspirina, el tratamiento redujo el riesgo de metástasis a distancia al momento del diagnóstico de cáncer (*hazard ratio* [HR] de 0.69; $p = 0.02$) y durante el seguimiento, en pacientes sin metástasis al momento del diagnóstico (HR = 0.45; $p < 0.001$). Los beneficios más importantes se observaron en los enfermos con CCR (HR = 0.36; $p = 0.005$ y HR = 0.26; $p < 0.001$, respectivamente). Aunque el esquema óptimo de tratamiento todavía no se ha definido, la información en conjunto sugiere que la aspirina podría ser un adyuvante para evitar la aparición de metástasis a distancia, en los enfermos con CCR y, tal vez, con otros tumores.

La expresión excesiva de la prostaglandina-endoperóxido sintasa 2 (PTGS2) se ha asociado con pronóstico desfavorable en los pacientes con CCR. La aspirina (75 a 300 mg) reduce la expresión de la PTGS2; en las plaquetas, el efecto sobre la PTGS1 es permanente. La inhibición tisular constante de la PTGS2 se lograría con la administración de dosis de, por lo menos, 600 mg diarios.

Sin embargo, los resultados del *Nurses Health Study* y del *Health Professionals Follow-up Study* sugirieron que los beneficios en la supervivencia luego del diagnóstico de CCR, vinculados con el uso de aspirina en dosis bajas, dependen de las características moleculares de las lesiones y, en especial, de la presencia de mutaciones en el gen *PIK3CA*, un componente de la vía de la PTGS2. En los modelos multivariados, el HR asociado con el uso de aspirina en los tumores con mutaciones del *PIK3CA*, en comparación con la falta de tratamiento, fue de 0.18 ($p < 0.001$) para la mortalidad por cáncer y de 0.54 ($p = 0.01$) para la mortalidad por cualquier causa.

Las plaquetas y las células de la vasculatura derivadas de la médula ósea son algunos de los factores que influyen en la capacidad de metastatizar de las células malignas. Las células *natural killer* (NK) reconocen y eliminan células tumorales que no expresan o que expresan débilmente antígenos de clase I del sistema mayor de histocompatibilidad (HLA-I). En opinión de los autores, el posible efecto beneficioso asociado con el tratamiento regular con dosis bajas de aspirina, luego del diagnóstico de cáncer, podría obedecer precisamente a este fenómeno. En el presente trabajo, realizado en un subgrupo de enfermos en

quienes se comprobaron correlaciones favorables entre la supervivencia global y el tratamiento regular con aspirina después del diagnóstico de cáncer de colon (*rate ratio* [RR] ajustado de 0.65; $p = 0.001$), se analizó la influencia de la expresión de los antígenos HLA-I y PTGS2 y de la presencia de mutaciones del *PIK3CA* en la evolución observada.

Los pacientes con CCR se identificaron a partir del *Eindhoven Cancer Registry*; la información farmacéutica se obtuvo de la base de datos PHARMO, de los Países Bajos.

En el trabajo original, el inicio o la continuidad de la terapia con dosis bajas de aspirina se asoció con mejor supervivencia en los pacientes con cáncer de colon (CC), aunque no así en los enfermos con CCR. Se analizaron las muestras de 999 enfermos con CC sometidos a cirugía, entre 2002 y 2008.

Mediante inmunohistoquímica con anticuerpos monoclonales HCA2 y HC10, dirigidos contra las cadenas pesadas de los antígenos HLA-I, se determinó la expresión de éstos. El estado de expresión se estableció según las pautas del *International HLA and Immunogenetics Workshop*. La pérdida de expresión de definió en presencia de una expresión inferior al 5% para ambos marcadores.

El mismo procedimiento se aplicó para conocer la expresión de PTGS2 en las células del estroma y en las células tumorales; la expresión se analizó con el sistema propuesto por Buskens y colaboradores. Se obtuvieron muestras de ADN para la valoración de las principales mutaciones en el gen *PIK3CA*.

El seguimiento comenzó 30 días después del diagnóstico del CC y finalizó al momento del deceso o del último contacto, en 2012. Los enfermos que fallecieron en los primeros 30 días posteriores al diagnóstico fueron excluidos de los análisis de supervivencia. Los pacientes no tratados con aspirina fueron aquellos que no recibieron el fármaco o que lo utilizaron durante menos de 14 días, después del diagnóstico de CC. Los participantes que recibieron aspirina más de 14 días integraron el grupo de sujetos tratados. La mediana de la duración de las prescripciones fue de 30 días y el número promedio de éstas, de 12 (1 a 220). Se aplicaron modelos paramétricos de supervivencia con distribución exponencial (Poisson), con ajuste según el sexo, la edad, el estadio anatomopatológico y clínico, la indicación de quimioterapia adyuvante, las enfermedades intercurrentes, el grado tumoral y el año del diagnóstico. Los análisis se realizaron en los tumores con expresión de antígenos HLA-I, con expresión débil o fuerte de PTGS2 y con *PIK3CA* natural o mutado.

El 18.2% de los 999 ($n = 182$) enfermos fueron tratados con aspirina. Se produjeron 396 defunciones entre los 817 pacientes no tratados (48.5%) y 69 fallecimientos entre los 182 enfermos tratados con aspirina (37.9%), después del diagnóstico de CC. La utilización de aspirina se asoció con una mejor

supervivencia (RR = 0.64; intervalo de confianza del 95% [IC 95%]: 0.49 a 0.83; $p = 0.001$), en comparación con la falta de tratamiento.

En 36 tumores, la expresión de antígenos HLA-I no pudo determinarse; en el 33.2% y 66.8% de las 963 muestras restantes ($n = 320$ y $n = 643$, respectivamente) se comprobó pérdida de la expresión y expresión de estos antígenos, en ese orden. La utilización de aspirina fue similar en ambos grupos (18% [57 de 320] y 19% [122 de 643], respectivamente). Los pacientes que recibieron aspirina fueron de más edad y, por lo general, presentaron enfermedades intercurrentes, respecto de aquellos no tratados. Se encontraron más tumores en menor estadio entre aquellos con expresión de antígenos HLA-I, en los enfermos que recibieron aspirina, en comparación con los individuos no tratados ($p < 0.001$).

En los pacientes con tumores HLA-I positivos, la utilización de aspirina después del diagnóstico se asoció con una supervivencia global más prolongada (RR = 0.61; IC 95%: 0.44 a 0.85; $p = 0.003$). En los modelos finales con ajuste, el beneficio persistió (RR = 0.53; IC 95%: 0.38 a 0.74; $p < 0.001$). Por el contrario, en los enfermos con tumores con pérdida de la expresión de antígenos HLA-I, la terapia con aspirina después del diagnóstico no se asoció con efectos favorables sobre la supervivencia global (RR ajustado = 1.03; IC 95%: 0.66 a 1.61; $p = 0.91$).

En el 43.7% de las muestras (426 de 974) se comprobó expresión débil de PTGS2, en tanto que en el 56.3% ($n = 548$), la expresión fue intensa. La utilización de aspirina después del diagnóstico se asoció significativamente con mejor supervivencia en los tumores con expresión débil de PTGS2 (RR ajustado = 0.59; IC 95%: 0.38 a 0.91; $p = 0.02$), así como también en los tumores con expresión fuerte de PTGS2 (RR ajustado = 0.68; IC 95%: 0.48 a 0.97; $p = 0.03$).

Se extrajo ADN de 663 muestras; 95.2% de ellas fueron aptas para el análisis de mutaciones del *PIK3CA*. Se detectaron mutaciones del gen *PIK3CA* en el 15.1% de los enfermos (100 de 663). La frecuencia de utilización de aspirina fue del 27% entre los enfermos con *PIK3CA* mutado y del 27.7% entre los pacientes con *PIK3CA* natural. La utilización de aspirina, después del diagnóstico de CC, se asoció significativamente con una mejor supervivencia entre los enfermos con *PIK3CA* no mutado (RR ajustado de 0.55; IC 95%: 0.40 a 0.75; $p < 0.001$). En los pacientes con *PIK3CA* mutado, el RR ajustado fue de 0.73 (IC 95%: 0.33 a 1.63; $p = 0.44$).

En el presente trabajo se demostró que los beneficios en la supervivencia de los enfermos con CC, tratados luego del diagnóstico con dosis bajas de aspirina, se asocian significativamente con la expresión de antígenos HLA-I en las células malignas. Por el contrario, en los pacientes con tumores con pérdida de la expresión de estos antígenos, la terapia con aspirina no modificó la evolución. A diferencia de lo referido por otros grupos de investigación, la expresión de PTGS2 y las mutaciones del *PIK3CA* no permitieron identificar aquellos enfermos con mayor probabilidad de beneficiarse con la terapia con aspirina.

Los mecanismos por los cuales la aspirina modifica la evolución de ciertos cánceres se desconocen; sin embargo, los efectos sobre las células tumorales circulantes y sobre su capacidad de originar metástasis tienen importancia en este sentido.

Los autores recuerdan que las células NK cumplen una función decisiva en la vigilancia inmunológica antitumoral, mediante la eliminación preferencial de aquellas células que no expresan o que expresan débilmente antígenos HLA-I. Algunos grupos sugirieron que la adhesión de los antígenos de histocompatibilidad plaquetarios a las células tumorales (sin expresión o con expresión débil de éstos) genera un fenotipo celular de seudonormalidad, asociado, a su vez, con menor capacidad de eliminación por las células NK.

En este contexto, los autores trabajaron con la hipótesis de que la aspirina, al inhibir la adhesión plaquetaria a las células tumorales, permitiría una mejor depuración inmunológica de las células malignas. Sin embargo, los resultados del estudio mostraron el efecto opuesto: de hecho, los beneficios de la aspirina sólo se observaron en los pacientes con tumores primarios que expresaron antígenos HLA-I.

Es posible que la expresión de estos antígenos sea necesaria para la activación del factor nuclear κB (NF- κB) en las células malignas, inducida por las plaquetas. Este fenómeno se asocia con la aparición de un fenotipo epitelial-mesenquimático con mayor capacidad de generar metástasis. Según este modelo, el contacto directo de las plaquetas y de las células tumorales induce la secreción del factor de crecimiento tumoral beta y la activación de la vía dependiente del NF- κB ; la consecuencia final es la mayor capacidad de metastatizar. En un estudio previo en un modelo experimental de cáncer de mama, la adquisición de este fenotipo redujo la eliminación de las células malignas por los linfocitos T.

Según este modelo, los resultados obtenidos en el presente estudio podrían sugerir que la aspirina inhibe los mecanismos de señalización vinculados con la interacción entre las plaquetas y las células tumorales (dependientes de la expresión intacta de los antígenos HLA-I), evita la transformación de las células al fenotipo epitelial-mesenquimático y, de esta forma, disminuye la capacidad de las células malignas para originar metástasis.

A diferencia de los resultados de trabajos previos, en el presente estudio, los beneficios de la aspirina luego del diagnóstico de CC, no se asociaron con la fuerte expresión de PTGS2 ni con la presencia de mutaciones en el gen *PIK3CA*.

Los estudios farmacológicos mostraron que las concentraciones séricas que se logran con la administración de dosis bajas de aspirina (75 a 325 mg) no son suficientes para acetilar en forma permanente la PTGS2; sin embargo, son óptimas para inducir inhibición plaquetaria. En este escenario, es muy posible que los efectos antitumorales de la aspirina obedezcan a múltiples factores. La confirmación de las observaciones obtenidas en esta ocasión podría tener consecuencias clínicas muy importantes.

Los hallazgos del presente estudio indican que los beneficios asociados con el tratamiento regular

con dosis bajas de aspirina, luego del diagnóstico de cáncer de colon, dependen de la expresión normal de antígenos HLA-I en las células tumorales. Los estudios futuros seguramente ayudarán a comprender los mecanismos involucrados en las interacciones entre las células malignas, las plaquetas y las células inmunitarias.



+ Información adicional en
www.siicsalud.com/dato/resiic.php/142370

8 - La Dosificación de los Fármacos Anticancerosos Orales puede Afectar la Eficacia del Tratamiento

Prasad V, Massey P, Fojo T

Journal of Clinical Oncology 32(15):1620-1629, Abr 2014

La creación de las terapias dirigidas contra el cáncer administradas por vía oral resultó promisorias, en términos de tolerabilidad, en comparación con el tratamiento intravenoso. No obstante, durante las últimas décadas se observó que los efectos adversos de estas terapias no son menores en comparación con los efectos adversos de los agentes citotóxicos. Esto se vio reflejado en los índices elevados de disminución de la dosis y de interrupción del tratamiento.

Existe una correlación entre los niveles plasmáticos, los efectos adversos y la eficacia de los fármacos anticancerosos que los autores tuvieron en cuenta a la hora de analizar las consecuencias de la administración de diferentes dosis en los estudios clínicos comparativos disponibles. Como resultado, hallaron que la disminución de la dosis y la administración de dosis limitadas de las drogas pueden disminuir la efectividad del tratamiento anticanceroso administrado por vía oral.

Existe información que permite indicar la correlación entre los niveles de los fármacos anticancerosos orales y los efectos adversos del tratamiento. Esto indica la importancia de la dosis administrada y del nivel plasmático resultante. Por ejemplo, en un estudio realizado en pacientes con carcinoma metastásico de células renales, se destacó la importancia de que los enfermos mantengan una dosis de 50 mg de sunitinib, sin modificar el esquema terapéutico, con el fin de lograr la reducción del tumor. En otra investigación, los autores concluyeron que la dosis de sorafenib predice la supervivencia libre de progresión en pacientes con carcinoma metastásico de células renales. Puede afirmarse que existe una dosis eficaz mínima para todas las terapias dirigidas contra el cáncer, más allá de la cual no se logra un nivel aceptable de eficacia. Los fármacos que actúan sobre componentes celulares como BRAF, BCRABL y EGFR pueden ser eficaces en dosis inferiores a las consideradas tolerables. No obstante, en otros casos se requieren dosis cercanas a las máximas toleradas. Finalmente, los autores destacan que en general no se tiene en cuenta la interacción entre las drogas y los alimentos, aunque se demostró que los niveles de los fármacos pueden variar en forma considerable según el contenido gástrico.

La modificación de la dosis y la interrupción del tratamiento son más frecuentes ante la administración de fármacos anticancerosos orales, en comparación con el empleo de agentes intravenosos. A la hora de analizar los resultados de los estudios clínicos puede considerarse que, cuando la cantidad de pacientes que reciben dosis finales diferentes de las dosis iniciales es elevada, la modificación desigual de la dosis influye sobre los resultados. En el estudio *As Second Line Therapy For Metastatic Renal Cell Cancer: Axis Trial* se comparó la eficacia del axitinib y el sorafenib en pacientes con carcinoma metastásico de células renales que presentaron una progresión de la enfermedad al recibir el tratamiento de primera línea. Desde el punto de vista de los autores, este trabajo tuvo un diseño desequilibrado. Al inicio del protocolo los pacientes recibieron las dosis aprobadas de los fármacos. Sin embargo, la comparación entre las dosis resultó desigual por diferentes cuestiones. La disminución de la dosis de las drogas siguió un patrón desigual debido a las recomendaciones aplicadas y a aspectos de tolerabilidad. El aumento de la dosis de los fármacos es importante en oncología debido a que puede aumentar la respuesta al tratamiento y es necesario en pacientes metabolizadores rápidos. Los resultados del estudio Axis indicaron que los enfermos que toleraron el aumento de la dosis requirieron dicho incremento para alcanzar resultados terapéuticos similares frente a los observados en individuos que no podían recibir dosis elevadas. En consecuencia, es posible que aquellos que requirieron dosis mayores hayan sido metabolizadores rápidos.

En un estudio reciente en fase II sobre el empleo de axitinib en pacientes con carcinoma metastásico de células renales sin antecedentes terapéuticos, se comparó el tratamiento con dosis estables de dos tomas diarias de 5 mg frente a una estrategia de titulación. Los sujetos que recibieron este último abordaje presentaron un índice de respuesta superior en comparación con aquellos tratados con dosis estables del fármaco. En otro estudio realizado en pacientes con carcinoma metastásico de células renales también se introdujo un sesgo sistemático. Los enfermos fueron asignados para recibir 1.5 mg/día de tivozanib o 400 mg 2 veces por día de sorafenib. En este caso se permitió el cambio de sorafenib por tivozanib ante la progresión clínica, en tanto que el cambio de tivozanib por sorafenib no estuvo permitido. Si bien durante los primeros meses de estudio el tratamiento con sorafenib fue superior en términos de supervivencia libre de progresión, luego se observó el entrecruzamiento de las curvas. Este hallazgo paradójico se vincularía con la disminución desigual de la dosis de los fármacos, posiblemente debido a cuestiones de tolerabilidad.

La disminución de la dosis de las drogas empleadas para la terapia dirigida contra el cáncer es motivo de preocupación debido a su frecuencia elevada. Además, la interrupción del tratamiento pone de manifiesto la importancia de la duración de la toxicidad de los fármacos. De acuerdo con los resultados de 66 estudios clínicos, cerca de un tercio de los pacientes tratados con drogas anticancerosas por vía oral requirieron una

disminución de la dosis. La frecuencia de reducción es superior ante la administración de fármacos por vía oral, en comparación con el empleo de agentes por vía intravenosa. Además, la magnitud de la disminución de la dosis puede afectar la eficacia del tratamiento.

En la actualidad se cuestiona si la disminución de la dosis recomendada debido a la toxicidad afecta la eficacia del tratamiento. Además, los resultados informados en estudios clínicos pueden no ser generalizables debido a que sólo una proporción de los pacientes puede tolerar la dosis terapéutica administrada al inicio del tratamiento. Es posible que la disminución de la dosis de los fármacos anticancerosos debido a cuestiones de tolerabilidad sea superior en la práctica clínica respecto de lo observado en los estudios, ya que los participantes seleccionados pueden no ser representativos de la población atendida en la comunidad. Lo antedicho permite suponer la importancia de evaluar si la disminución de la dosis es un motivo de ineficacia de las drogas anticancerosas administradas en la práctica clínica.

El cumplimiento de las recomendaciones de la *Food and Drug Administration* (FDA) sobre los esquemas de disminución de la dosis de los fármacos por parte de los investigadores puede resultar en la administración de dosis desiguales. Debe tenerse en cuenta que las recomendaciones de la FDA no son absolutas. Por este motivo, a la hora de disminuir la dosis de las drogas anticancerosas administradas en estudios clínicos, puede ser útil considerar la información obtenida en otros ensayos con el objetivo de contar con un diseño fiable y un resultado preciso. También se señaló que el tamaño de los comprimidos constituye uno de los problemas vinculados con la dosificación de los fármacos.

Los autores consideran que la falta de acceso a la información correspondiente a los esquemas de dosificación aplicados en los estudios incluidos constituye una limitación del presente análisis. Además, la disminución de la dosis se analizó en términos porcentuales. Es posible que en ciertos casos, la consideración del porcentaje de disminución de la dosis no sea apropiada en términos de bioequivalencia. Por ejemplo, la reducción del 50% de la dosis de un fármaco puede ser equivalente a la disminución del 30% de la dosis de otra droga. De todos modos, no se cuenta con información suficiente para obtener conclusiones al respecto.

La dosificación de los fármacos anticancerosos administrados por vía oral puede constituir un problema en el campo de la investigación y en la práctica clínica. A la hora de interpretar los resultados de los estudios sobre el tratamiento con agentes anticancerosos se recomienda evaluar si la disminución de la dosis de las diferentes drogas evaluadas fue similar, frecuente o infrecuente y comparable. Es fundamental considerar las cuestiones relacionadas con la dosificación de los fármacos a la hora de realizar estudios clínicos comparativos con el fin de evitar la inclusión de sesgos. En última instancia, los profesionales deberán cuestionarse por qué un paciente que sufre una enfermedad terminal recibe una dosis no aprobada

de las drogas con el riesgo de ineficacia que esto conlleva. En ausencia de tolerabilidad adecuada, puede resultar más apropiado administrar un fármaco alternativo. Esto es lógico si se tiene en cuenta que, ante la administración de dosis máximas, la eficacia del tratamiento es limitada y, más aún, que el empleo de la mitad de la dosis de las drogas resultará ineficaz en la mayoría de los casos.

 + Información adicional en www.siicsalud.com/dato/resic.php/142384

9 - Eficacia de la Enzalutamida en Enfermos con Cáncer de Próstata en Estadio Avanzado

Bianchini D, Lorente D, de Bono J y colaboradores

European Journal of Cancer 50(1):78-84, Ene 2014

La abiraterona (un inhibidor de la CYP17) y la enzalutamida (un antiandrógeno) son dos nuevos fármacos recientemente incorporados para el tratamiento de los enfermos con cáncer de próstata avanzado (CPa). En dos estudios en pacientes con CPa, estos agentes se asociaron con mejora de la supervivencia global (SG) y de la calidad de vida. La abiraterona y la enzalutamida fueron aprobadas por la *Food and Drug Administration* de los Estados Unidos en 2011 y 2012, respectivamente, para el tratamiento de enfermos con cáncer de próstata resistente a la castración (CPRC), luego de la quimioterapia con docetaxel.

Los autores recuerdan que la abiraterona es un inhibidor, fuerte e irreversible, de la CYP17, una enzima involucrada en la síntesis extragonadal de andrógenos y estrógenos. En el estudio en fase III COU-AA-301, la administración de abiraterona y prednisona, luego del tratamiento con docetaxel, se asoció con un aumento de la SG de 4.6 meses y con mejora importante de los parámetros secundarios de evaluación, respecto del tratamiento con prednisona más placebo.

La enzalutamida es un antiandrógeno no esteroide de nueva generación; el fármaco se comparó con placebo en el estudio en fase III AFFIRM, en el cual se comprobó una mejora en la mediana de la SG de 4.8 meses y con beneficios en las variables secundarias de análisis. Si bien la eficacia de ambos fármacos, luego del tratamiento con docetaxel, no se discute, la utilidad del uso secuencial de estos dos nuevos agentes todavía no se conoce con precisión. En dos trabajos previos, la abiraterona tuvo una eficacia limitada, cuando se la utilizó después del tratamiento con docetaxel y enzalutamida. El objetivo del presente estudio retrospectivo fue determinar la actividad antitumoral y la seguridad de la enzalutamida en enfermos tratados previamente con docetaxel y abiraterona.

Fueron analizados pacientes con CPRC que iniciaron el tratamiento con enzalutamida en el contexto del *Expanded Access Program* (EAP), entre 2012 y 2013. Fue requisito que los enfermos tuvieran diagnóstico anatomopatológico de adenocarcinoma

de próstata; además, los pacientes debían haber sido tratados con docetaxel y abiraterona, debían recibir terapia de privación de andrógenos y debían presentar un puntaje de 0 a 2 en la escala *Eastern Cooperative Group Performance Status* (ECOG PS). Los enfermos debían tener función hematológica, hepática y renal normal y no debían presentar metástasis cerebrales o antecedentes de convulsiones.

La enzalutamida se administró por vía oral en dosis de 160 mg diarios; al inicio los enfermos fueron sometidos a examen físico, tomografía computarizada (TC) y centellograma óseo y se determinaron los niveles del antígeno prostático específico (APE). Los controles clínicos y bioquímicos se realizaron cada cuatro semanas, en tanto que las valoraciones radiológicas se efectuaron cada seis meses. La dosis pudo reducirse en 25% o 50% (120 y 80 mg, respectivamente) en caso de toxicidad.

La supervivencia libre de progresión (SLP), la SG, los índices de declinación del APE y los factores asociados con la respuesta y la supervivencia se evaluaron con métodos descriptivos. La respuesta bioquímica se definió en presencia de una reducción de los niveles del APE del 50% o más, respecto de los valores basales, en tanto que la progresión se estableció en los pacientes que presentaron aumentos del 25%, confirmados en una segunda determinación, realizada tres semanas más tarde como mínimo. La respuesta radiológica y la progresión se valoraron con los criterios PCWG2 (*Prostate Cancer Working Group criteria 2*) y RECIST (*Response Evaluation Criteria in Solid Tumours*), respectivamente.

La progresión de la enfermedad se determinó en presencia de incremento del dolor asociado con el tumor (valorado en escalas numéricas de 0 a 10 puntos), eventos esqueléticos (EE), indicación de radioterapia paliativa o agravamiento del ECOG PS, vinculado con la enfermedad. Los efectos adversos se analizaron con el sistema *Common Terminology Criteria for Adverse Events* (CTCAE). La SG fue el lapso que transcurrió entre el inicio del tratamiento con enzalutamida y el deceso o el último seguimiento; la SLP fue el intervalo entre el comienzo del tratamiento y el momento de progresión clínica, radiológica o bioquímica. El tiempo hasta la progresión bioquímica (APE) fue el intervalo entre el inicio del tratamiento con enzalutamida y el incremento del APE, según los criterios PCWG2.

La SG, la SLP y la progresión bioquímica se estimaron con curvas de Kaplan-Meier. Mediante modelos de regresión de Cox se analizaron las asociaciones entre la respuesta bioquímica y la SG y entre la respuesta anterior al tratamiento con abiraterona y la SLP en el contexto de la terapia con enzalutamida. Se calcularon los porcentajes de enfermos con declinación del APE \geq 50%.

Entre 2012 y 2013 fueron reclutados 39 pacientes; 38 enfermos recibieron abiraterona luego de docetaxel (35 de ellos fueron tratados en el contexto del *National Health System* [NHS], en tanto que los restantes tres pacientes recibieron tratamiento durante su participación en estudios clínicos [dos en el COU-AA-003

en fase I-II, y uno, en el COU-AA-BE]). Un enfermo del estudio en fase III COU-AA-302 recibió tratamiento con abiraterona antes de la terapia con docetaxel.

Las metástasis se localizaron, por lo general, en el esqueleto y en los ganglios linfáticos. La mayoría de los enfermos presentaba ECOG PS 1 (61.5% al momento del inicio de la terapia con abiraterona y 64.1% cuando comenzaron el tratamiento con enzalutamida), con un incremento de los pacientes con ECOG PS 2 al momento del tratamiento con enzalutamida (7.6% al inicio de la terapia con abiraterona y 35.8% al momento del comienzo del tratamiento con enzalutamida). El 76.9% de los enfermos inició el tratamiento con enzalutamida en presencia de dolor relacionado con el tumor; todos habían recibido varias terapias hormonales y diversos esquemas de quimioterapia.

Veinticinco pacientes recibían dosis bajas de esteroides (10 mg de prednisolona o 0.5 mg de dexametasona) al inicio del tratamiento con enzalutamida; seis de ellos requirieron un aumento de la dosis de corticoides durante la terapia, por agravamiento de la fatiga o la anorexia. Otros tres enfermos comenzaron el tratamiento con corticoides, durante la administración de enzalutamida, por los mismos motivos. La mediana del seguimiento fue de 4.3 meses (1 a 8.2 meses). Al momento del estudio, nueve enfermos permanecían en tratamiento con enzalutamida y todos ellos habían sido tratados en forma continua durante 12 semanas. Los restantes 30 hombres interrumpieron la terapia, en el 93.3% de los casos ($n = 28$) como consecuencia de la progresión de la enfermedad. Un paciente presentó fatiga de grado 3 y exantemas de grado 1 y un último enfermo tuvo insuficiencia renal aguda de grado 3, en relación con la progresión de la enfermedad.

Veinte de treinta y nueve pacientes interrumpieron la terapia con enzalutamida en los primeros tres meses de tratamiento por progresión de la enfermedad.

El 41.1% de los sujetos ($n = 16$) tuvo declinación confirmada de los niveles de APE, de al menos 30%. El descenso \geq 50% y \geq 90% se observó en el 12.8% y 2.6% de los pacientes, respectivamente.

Otros cuatro individuos presentaron una disminución, no confirmada, de los niveles de APE de al menos 50%. La respuesta bioquímica del 50% se logró en el 14.3% de los enfermos que recibían corticoides en forma simultánea y en el 36.4% de los pacientes no tratados concomitantemente con corticoides ($p = 0.15$).

Entre los 23 sujetos con enfermedad evaluable, ocho pacientes presentaron progresión, cuatro permanecieron estables radiológicamente y uno tuvo respuesta parcial. Los restantes diez enfermos interrumpieron el tratamiento por progresión de la enfermedad o permanecían en terapia al momento del análisis, pero sin valoración radiológica. La mediana de la duración del tratamiento con enzalutamida fue de 2.9 meses; 17 enfermos fueron tratados durante tres meses como mínimo y cuatro sujetos recibieron terapia por más de seis meses. La mediana de la SG no

se alcanzó al momento del análisis; sólo se registraron ocho eventos. La mediana de la SLP fue de 2.8 meses (intervalo de confianza [IC] del 95%: 2 a 3.6 meses) y la mediana del intervalo hasta la progresión del APE fue de 2.7 meses (IC 95%: 2.5 a 3 meses).

En un paso posterior se analizó la respuesta a la enzalutamida, en relación con la respuesta al tratamiento previo con abiraterona.

Quince de los 39 enfermos habían respondido a la abiraterona (descenso del APE de 50% o mayor); durante el tratamiento posterior con enzalutamida, siete de estos 15 pacientes (46.7%) presentaron una declinación confirmada de los niveles de APE de 30% o más alto y dos enfermos tuvieron una disminución confirmada del APE \geq 50%.

Ocho de los 22 pacientes (36.4%) refractarios al tratamiento con abiraterona, es decir con descensos del APE inferiores al 50%, presentaron una disminución confirmada del APE del 30% o mayor en el contexto del tratamiento con enzalutamida, y dos pacientes (9.1%) tuvieron una reducción confirmada \geq 50%. No se observaron asociaciones entre la reducción del APE \geq 50% durante la terapia con abiraterona y la respuesta \geq 50% en el contexto del tratamiento con enzalutamida ($p = 0.186$). La SLP fue similar en los enfermos que respondieron a la abiraterona (2.99 meses) y en los pacientes refractarios al tratamiento (2.27 meses, $p = 0.76$).

El 64.1% de los sujetos tratados con enzalutamida presentaron fatiga; en el 38.4% de los casos fue de gravedad moderada (grado 2); un enfermo presentó fatiga grave (grado 3) que motivó la interrupción permanente del tratamiento. Cinco pacientes debieron interrumpir transitoriamente la terapia y en dos individuos con fatiga grado 2, la dosis debió reducirse en 25% y 50%, respectivamente. La anorexia (20.5%), las náuseas (10.2%) y los síntomas depresivos (7.6%) fueron otros efectos adversos asociados con el tratamiento con enzalutamida. Ningún enfermo presentó convulsiones.

En el contexto de la introducción de nuevos agentes para el tratamiento del cáncer de próstata, la selección de la secuencia óptima de terapia para los enfermos con CPRC, que progresa luego del tratamiento con docetaxel, todavía no se ha establecido. Hasta el momento no se identificó ningún marcador, clínico o bioquímico, que anticipe la respuesta a estos nuevos fármacos, de modo tal que la elección suele basarse en su disponibilidad, en las preferencias de los enfermos y los profesionales, en el estado general y en las enfermedades intercurrentes.

El presente estudio retrospectivo aportó datos preliminares en relación con la eficacia de la enzalutamida, en los enfermos con CPRC tratados previamente con abiraterona. En estos pacientes, la enzalutamida, administrada durante una mediana de 2.9 meses, se asoció con índices de declinación del APE \geq 50% sólo en el 12.8% de los pacientes. En los sujetos sin respuesta favorable a la terapia previa con abiraterona, la administración de enzalutamida indujo descensos del APE \geq 30% y \geq 50% en el 36.3% y

13.6% de los enfermos, respectivamente. Los datos en conjunto sugieren, por lo tanto, cierto grado de resistencia cruzada entre estos nuevos agentes.

En el presente estudio se observaron índices más bajos de declinación del APE y menor duración del tratamiento con enzalutamida, en comparación con un índice de respuesta del 54% y una mediana de tratamiento de 8.3 meses en el estudio AFFIRM, que abarcó pacientes que no habían sido tratados con abiraterona. Los índices de respuesta fueron, incluso, más altos entre los enfermos que tampoco habían recibido docetaxel. Posiblemente, señalan los autores, las diferencias sean atribuibles, al menos en parte, a que en el presente trabajo se incluyeron pacientes con enfermedad avanzada; de hecho, el 8.5% de los participantes del AFFIRM, en comparación con el 35.8% de los sujetos de la presente serie, tenían ECOG PS 2.

En otro estudio reciente, realizado con 38 enfermos tratados con docetaxel y enzalutamida, se comprobaron descensos del APE \geq 50% en sólo el 8% de los sujetos; la mediana de la SLP fue de 2.7 meses. Las mutaciones en los receptores para andrógenos y la activación de éstos por vías alternativas (PI3K, Akt y mTOR) podrían explicar estos hallazgos. La enzalutamida se toleró bien.

Los hallazgos del presente trabajo indican que la enzalutamida ejerce efectos antitumorales moderados en los enfermos con CPRC en estadio avanzado, luego del tratamiento con docetaxel y abiraterona. A modo de conclusión, los autores hacen hincapié en la necesidad de realizar más estudios para determinar la secuencia óptima de la terapia y los posibles beneficios del tratamiento combinado con abiraterona y enzalutamida.

 Información adicional en www.siicsalud.com/dato/resiic.php/142390

10 - Evolución de los Enfermos con Metástasis Peritoneales de Origen Desconocido

Thomassen I, Verhoeven R, de Hingh I y colaboradores

European Journal of Cancer 50(1):50-56, Ene 2014

Las metástasis peritoneales pueden causar obstrucción intestinal y ascitis maligna. Los tumores asociados con metástasis peritoneales son diversos; por ejemplo, el 5% de los cánceres colorrectales se vinculan con metástasis peritoneales al momento del diagnóstico, un fenómeno que tiene lugar en alrededor del 9% de los pacientes con cáncer pancreático y en el 46% de las mujeres con cáncer de ovario. Sin embargo, en un porcentaje considerable de casos, el origen del tumor primario se desconoce (tumor primario desconocido [TPD]). El pronóstico de los enfermos con TPD es muy desfavorable, con una mediana de supervivencia de 2 a 12 meses.

Hasta hace poco tiempo, las metástasis peritoneales se consideraban una entidad prácticamente intratable, independientemente del tumor primario, ya que por lo general son resistentes a la quimioterapia; en este

contexto, la identificación del tumor primario no se consideraba demasiado relevante. Sin embargo, esta perspectiva se ha modificado considerablemente desde la introducción de la cirugía de las metástasis peritoneales y la quimioterapia intraperitoneal, destinada a reducir el tamaño de los tumores. Diversos estudios revelaron resultados muy alentadores con este abordaje, en pacientes con cáncer colorrectal, de apéndice, de ovarios y gástrico. No obstante, en este escenario, la identificación del tumor primario asume una importancia decisiva.

Las verdaderas incidencia y prevalencia de metástasis peritoneales con TPD no se conocen con exactitud. El objetivo del presente estudio de población fue analizar la incidencia, el tratamiento y la supervivencia de pacientes con metástasis peritoneales y TPD.

En el *Eindhoven Cancer Registry* se recoge información de todos los nuevos pacientes con cáncer, asistidos en la región sur de los Países Bajos. La región, señalan los autores, incluye diez hospitales públicos, seis departamentos de anatomopatología y dos instituciones de radioterapia para una población de 2.4 millones de habitantes. Se identificaron todos los pacientes con TPD desde 1984 hasta 2011. Los TPD se definieron como aquellos para los cuales no se identificó la localización del tumor primario, independientemente de las pruebas diagnósticas realizadas. Para el estudio se excluyeron los tumores primarios del peritoneo (mesoteliomas). Se identificaron los pacientes con pronóstico favorable y los enfermos con pronóstico desfavorable según los criterios de la *European Society for Medical Oncology* (ESMO). El grupo de tumores con pronóstico favorable abarcó a las mujeres con adenocarcinoma seroso papilar del peritoneo (con una única localización metastásica) y los pacientes con tumores carcinoides. Los sitios de las metástasis a distancia se registraron con el sistema de la *International Classification of Disease-Oncology* (ICD-O). A partir de los datos de las *Municipal Administrative Databases* se conoció el estado vital de los enfermos, al 1 de enero de 2012.

Las diferencias entre los pacientes y las características de los tumores se analizaron con pruebas de *chi* al cuadrado; los períodos de diagnóstico se clasificaron en tres grupos: 1984 a 1992, 1993 a 2001 y 2002 a 2010. Se calcularon los índices de incidencia estandarizados por edad (IIE) cada cinco años; la supervivencia cruda se estimó con curvas de Kaplan-Meier; las comparaciones se efectuaron con pruebas de orden logarítmico. Mediante modelos de variables múltiples se identificaron los factores relacionados con la supervivencia.

A 9 643 enfermos se les diagnosticó TPD; 1 051 de ellos (11%) presentaron metástasis peritoneales. El 58% presentó metástasis peritoneales como única localización metastásica, en tanto que en el 42% de los pacientes se comprobaron metástasis en otras localizaciones.

En el período más reciente de análisis, la frecuencia de metástasis peritoneales como única localización metastásica fue significativamente más baja; la utilización de quimioterapia aumentó del 8% en el

primer período al 16% en el último ($p = 0.003$ y $p = 0.016$, respectivamente). En la totalidad del lapso de estudio, el 15% de las mujeres ($n = 98$) recibió quimioterapia, en comparación con el 10% de los hombres ($p = 0.021$). Los sujetos que recibieron quimioterapia fueron, por lo general, más jóvenes y tuvieron menos enfermedades intercurrentes ($p < 0.0001$ en los dos casos). Desde 2005, la incidencia de TPD se mantuvo relativamente estable en ambos sexos, en alrededor de 1.5 por cada 100 000 personas/años.

En la totalidad de la cohorte, la mediana de la supervivencia global fue de sólo 42 días (intervalo de confianza del 95% [IC 95%]: 39 a 47 días), y se mantuvo similar en el transcurso del tiempo.

Los enfermos con metástasis peritoneales como única localización metastásica tuvieron una mediana de supervivencia de 44 días, en comparación con 40 días en los pacientes con metástasis peritoneales y otras localizaciones metastásicas. La mediana de la supervivencia en los sujetos que no recibieron quimioterapia fue de 36 días, considerablemente inferior a la de los pacientes sometidos a quimioterapia (218 días; $p < 0.0001$). La mediana de la supervivencia fue sustancialmente más favorable en los pacientes con tumores carcinoides, en comparación con los enfermos con otros subtipos histológicos. La mediana de la supervivencia fue de 7.3 semanas y 5.6 semanas en los sujetos con pronóstico favorable y desfavorable, respectivamente, según los criterios de la ESMO ($p < 0.001$). En los análisis de variables múltiples, la mayor edad, la presencia de más enfermedades intercurrentes, el pronóstico desfavorable según las pautas de la ESMO y la no indicación de quimioterapia fueron factores asociados con un mayor riesgo de mortalidad.

Un estudio de los Países Bajos reveló que la enfermedad metastásica con TPD representa la séptima causa más común de enfermedad maligna; el 11% de estos pacientes presentan metástasis peritoneales. El tratamiento de este último grupo de sujetos siempre es complicado, más aun cuando el origen del tumor primario se desconoce.

En el contexto del pronóstico sumamente desfavorable de estos enfermos, tradicionalmente, la identificación del tumor primario no ha sido un objetivo diagnóstico primario. Sin embargo, en la actualidad se dispone de algunas estrategias terapéuticas que pueden mejorar considerablemente la supervivencia, especialmente cuando el tumor primario logra ser identificado. Para ello, la tomografía computarizada (TC) de tórax, abdomen y pelvis tiene un papel decisivo. Para algunos grupos, la tomografía por emisión de positrones (PET, por sus siglas en inglés) podría ser, incluso, de mayor utilidad (24% al 40% de los casos) en comparación con la TC o la resonancia magnética nuclear (identificación de los tumores primarios en el 20% al 27% de los enfermos). En dos estudios, la PET modificó el abordaje terapéutico del 35% de los sujetos con TPD. Sin embargo, la precisión de la PET, una técnica no disponible en todos los escenarios, no parece apropiada en el caso de metástasis peritoneales diseminadas.

Los marcadores tumorales pueden ser de ayuda en algunos casos. En un estudio, los niveles del CA 125 se encontraron elevados en el 80% de las mujeres con cáncer de ovario avanzado; no obstante, los valores de este marcador son difíciles de interpretar en las pacientes con metástasis peritoneales ya que éste aumenta en casi la totalidad de los enfermos con ascitis.

La inmunohistoquímica destinada a la detección de diversos antígenos tumorales también puede ser útil. La determinación de los niveles séricos de alfa-fetoproteína, cromogranina A y antígeno prostático específico puede ser de ayuda para descartar tumores extragonadales de células germinales, tumores neuroendocrinos potencialmente curables y cánceres de próstata pasibles de terapia hormonal, respectivamente. Es posible que en el futuro cercano el estudio genético ayude a identificar mutaciones genéticas específicas de ciertos tumores.

Según las normativas de la ESMO, el diagnóstico, el tratamiento y el seguimiento de los enfermos con TPD se basan en la distinción primaria de dos grupos de enfermos: mujeres con adenocarcinoma seroso papilar y pacientes con tumores neuroendocrinos primarios, asociados con mejor pronóstico por su respuesta favorable a la quimioterapia, y el resto de los pacientes, con pronóstico muy adverso y una supervivencia de 6 a 10 meses como máximo.

En el presente trabajo, los enfermos con pronóstico desfavorable tuvieron una mediana de supervivencia de 5.6 semanas, en comparación con 7.3 semanas en los pacientes con pronóstico favorable ($p < 0.001$). En el último grupo, los niveles de lactato deshidrogenasa, el estado general y el recuento de glóbulos blancos son factores predictivos de la evolución. En función de estos hallazgos se crearon escalas de predicción que permiten clasificar los enfermos en aquellos con riesgo bajo, intermedio y alto, vinculados con una mediana de supervivencia de 36, 11 a 14 y 5 a 8 meses, respectivamente.

En el presente trabajo, la mediana de la supervivencia fue de 42 días. Los pacientes que recibieron quimioterapia presentaron una supervivencia considerablemente más favorable, respecto de los enfermos que no recibieron quimioterapia; sin embargo, señalan los autores, por las características del estudio, estos resultados deben ser interpretados con cautela.

Actualmente, algunos pacientes con metástasis peritoneales tienen probabilidades de presentar una supervivencia relativamente prolongada; los enfermos con pseudomixoma peritoneal de origen apendicular son un ejemplo. En estos casos, la cirugía destinada a reducir el tamaño de los tumores en combinación con la quimioterapia intraperitoneal hipertérmica se ha asociado con índices de supervivencia de 16 años, incluso en pacientes con enfermedad diseminada. En enfermos con metástasis peritoneales de origen colorrectal, ovárico y gástrico también se refirieron resultados muy alentadores con este abordaje. Los agentes biológicos y la quimioterapia basada en platino son especialmente útiles en los sujetos con metástasis peritoneales de origen colorrectal y ovárico,

respectivamente. En los carcinoides, los análogos de la somatostatina y el tratamiento con octreotida pueden modificar considerablemente la evolución.

En conclusión de los autores, los resultados del presente trabajo indican que las metástasis peritoneales asociadas con TPD confieren, incluso en la actualidad, un pronóstico muy desfavorable. Sin embargo, debido a que hoy se dispone de ciertas estrategias terapéuticas relativamente eficaces, la identificación del tumor primario debe ser un objetivo principal. Para aquellos enfermos en quienes éste no se llega a definir, deberán analizarse nuevos abordajes de tratamiento.

 Información adicional en www.siicsalud.com/dato/resic.php/142387

11 - Novedades en la Quimioterapia del Cáncer de Pulmón de Células Pequeñas

Kalemkerian G

Lancet Oncology 15(1):13-14, Ene 2014

La asociación de etopósido y cisplatino se ha considerado durante décadas como el protocolo convencional de quimioterapia de los pacientes con cáncer de pulmón de células pequeñas (CPCP). La escasez de información novedosa acerca de la terapia farmacológica de estos enfermos no se atribuye a la falta de investigación, sino a la ausencia de beneficios reproducibles de las potenciales nuevas estrategias en los ensayos clínicos.

El esquema alternativo más estudiado ha sido la combinación de irinotecán y cisplatino. Aunque en un estudio aleatorizado del *Japan Clinical Oncology Group* (JCOG) se informó una mejora significativa de la supervivencia de los pacientes con CPCP que recibieron este protocolo, en lugar de la asociación habitual de etopósido y cisplatino, estos resultados no fueron confirmados en trabajos posteriores con participantes de otros grupos étnicos. El grupo de investigadores del JCOG completó un nuevo estudio en fase III, de diseño aleatorizado, en el cual se comparó el tratamiento con cisplatino combinado con etopósido o bien irinotecán, en asociación con radioterapia torácica acelerada e hiperfraccionada. A diferencia del ensayo anterior efectuado por el mismo grupo científico, no se describieron diferencias significativas en la supervivencia global entre ambos esquemas de tratamiento (*hazard ratio*: 1.09; $p = 0.70$).

La indicación de irinotecán y cisplatino en pacientes con cáncer de pulmón localmente avanzado había sido evaluada con anterioridad en estudios en fase I y en fase II. En virtud del efecto radiosensibilizador del irinotecán, se postuló que su administración debía resultar concomitante con la indicación de radioterapia torácica. No obstante, las inquietudes acerca de la seguridad del uso simultáneo de ambas modalidades de tratamiento motivó el uso de irinotecán y cisplatino como estrategia de inducción o consolidación, en forma previa o posterior a la administración de

radioterapia y quimioterapia con etopósido y cisplatino. De acuerdo con los resultados obtenidos en estos ensayos, no se advirtieron diferencias significativas en la supervivencia global en comparación con la terapia con 4 ciclos de etopósido y cisplatino asociada con radioterapia. Por consiguiente, estos datos permitieron estimar los resultados negativos del más reciente ensayo del JCOG.

A pesar de los resultados del estudio anterior efectuado por este grupo, así como de dos metanálisis, la ausencia de beneficios de la terapia con irinotecán y cisplatino podría justificarse a raíz de su real menor efecto en comparación con la quimioterapia convencional con etopósido y cisplatino. En el estudio reciente del JCOG, el protocolo con irinotecán produjo mayor toxicidad, con la consecuente necesidad de administrar una dosis de menor intensidad, y hubo un mayor porcentaje de pacientes que debieron interrumpir el tratamiento. Además, se hace énfasis en que el ensayo previo del JCOG fue detenido en forma anticipada en función de los resultados positivos de un análisis intermedio; de este modo, la reducción de la cantidad de datos estadísticos pudo asociarse con resultados favorables debidos al azar en un pequeño número de pacientes.

En la actualidad, es posible efectuar análisis de genoma ampliado en individuos con CPCP, con diversos intentos para aprovechar este enfoque con beneficios terapéuticos. A la espera de novedades favorables en un futuro, la mejor alternativa de tratamiento actual se relaciona con una supervivencia de 5 años en sólo un tercio de los pacientes con CPCP en estadios precoces. La indicación de cuatro ciclos de etopósido y cisplatino, sumados a la radioterapia torácica concurrente, representa aún el tratamiento de referencia en estos enfermos.

 Información adicional en www.siicsalud.com/dato/insic.php/142376

12 - Debate sobre el Reinicio de la Terapia con Imatinib en Pacientes con Tumores del Estroma Gastrointestinal

Urban D, Lewin J, Jefford M y colaboradores

Lancet Oncology 15(1):1-2, Ene 2014

En el estudio RIGHT, se ha informado una mejora estadísticamente significativa de la supervivencia libre de progresión tras la reinstauración de la terapia con imatinib, en comparación con el placebo, después de la progresión durante el tratamiento con inhibidores de la tirosina quinasa en pacientes con tumores del estroma gastrointestinal. Si bien el reinicio de la administración de un régimen previo en sujetos con progresión de la enfermedad no es un concepto totalmente novedoso, no se encuentra en concordancia con la práctica habitual en el tratamiento de pacientes oncológicos.

El incremento significativo de la supervivencia libre de progresión descrito en el estudio RIGHT

alcanzó una mediana de 25 días, sin beneficios en términos de la supervivencia global; esta discrepancia se atribuyó a que el 93% de los participantes del grupo placebo comenzó a recibir imatinib tras confirmarse la progresión. En este sentido, tampoco fueron reconocidos otros eventuales parámetros que demostraran un beneficio terapéutico, dado que más del 90% de los enfermos experimentaron progresión de la enfermedad dentro de los 4 meses del reinicio de la terapia con imatinib. Asimismo, no se informaron parámetros objetivos de respuesta y la mitad de los participantes presentaron toxicidad de grado 3 o 4 en asociación con este tratamiento.

De acuerdo con los autores, en la práctica oncológica es frecuente considerar a un régimen terapéutico vinculado con cambios estadísticamente significativos como un esquema eficaz de tratamiento. Agregan que, en un reciente ensayo en el que participaron sujetos con cáncer pancreático avanzado, el agregado de erlotinib a la terapia con gemcitabina se correlacionó con un incremento estadísticamente significativo de la supervivencia, pero que sólo era equivalente a 10 días. Si bien los pacientes con cáncer podrían aceptar beneficios de menor magnitud en comparación con los profesionales de la salud, se postula que los médicos tienen la responsabilidad de debatir los beneficios señalados en los estudios clínicos en un contexto relevante.

Se destaca que el costo creciente de los fármacos oncológicos requiere de una adecuada evaluación para confirmar si el valor financiero, la toxicidad y la oportunidad de su administración superan a los probables beneficios clínicos. Al considerar la totalidad de estas variables, las ventajas asociadas con la terapia podrían no vincularse con beneficios clínicos; estos resultados no permitirían justificar la recomendación de reinicio del tratamiento con imatinib en futuros ensayos.

En consecuencia, se advierte que, hasta contar con datos relacionados con la calidad de vida de los pacientes tratados, la recomendación de reinstaurar la terapia oncológica con imatinib en estos enfermos aún requiere de mayor debate.

 Información adicional en www.siicsalud.com/dato/insic.php/142378

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

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 es el número de ciclos de quimioterapia de primera línea que se prefiere en pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas?	A) Sólo uno. B) Entre dos y tres. C) Cuatro. D) No menos de seis.
2	¿Cuáles son las consecuencias de la ooforectomía preventiva en las mujeres portadoras de mutaciones BRCA1 o BRCA2?	A) La cirugía reduce el riesgo de cáncer de ovario. B) La cirugía reduce el riesgo de cáncer de las trompas de Falopio. C) La cirugía reduce el riesgo de cáncer peritoneal. D) Todos estos beneficios.
3	¿Cuál de los siguientes abordajes parece más rentable, en términos del uso de anticuerpos monoclonales, en los pacientes con cáncer colorrectal metastásico?	A) El tratamiento con bevacizumab en todos los casos. B) El tratamiento con cetuximab en todos los casos. C) El tratamiento con panitumumab en todos los casos. D) El análisis genético del KRAS antes de la indicación de cetuximab o panitumumab.
4	¿Cuál de los siguientes hallazgos predice la aparición de enfermedad renal crónica (ERC) a los 3 años de la nefrectomía radical por carcinoma de células renales?	A) Los tumores de 4 cm o menos. B) La edad avanzada. C) La presencia de diabetes. D) Todos ellos.
5	¿Qué características tienen las células tumorales que presentan aldehído deshidrogenasa?	A) Tienen un potencial proliferativo bajo. B) Pueden generar neuronas pero no células gliales. C) Crecen como neuroesferas. D) No expresan marcadores de células madre neurales.
6	¿Cuáles son factores pronósticos significativos en pacientes de edad avanzada con mesotelioma pleural maligno?	A) La histología tumoral no epitelioide. B) La edad de 75 años o más. C) El estadio tumoral avanzado. D) Todas son correctas.

Respuestas correctas

TD N°	Respuesta	Fundamento	Opción
1	Cuatro.	En un metanálisis con revisión sistemática, la indicación de más de cuatro ciclos se correlacionó con un aumento significativo de la supervivencia libre de progresión, pero sin cambios significativos en los índices de mortalidad y a expensas de mayor toxicidad hematológica. En función de estos resultados y de datos de otros estudios, se considera que la administración de cuatro ciclos de quimioterapia constituye el tratamiento estándar de la enfermedad.	C
2	Todos estos beneficios.	En las mujeres con alguna de estas mutaciones, la ooforectomía preventiva reduce en un 80% el riesgo de cáncer de ovarios, de las trompas de Falopio y peritoneal; la cirugía también disminuye en un 77% la mortalidad por cualquier causa.	D
3	El análisis genético del KRAS antes de la indicación de cetuximab o panitumumab.	Esta opción parece ser una de las más rentables; sin embargo, los sistemas de salud de cada país deben establecer cuáles son los costos que están dispuestos a asumir en cada caso.	D
4	Todos ellos.	La edad avanzada, la diabetes y los tumores pequeños predicen el riesgo de ERC. Las lesiones de 4 cm o menos se asocian con un riesgo de ERC más alto de aparición de ERC en el transcurso de los 3 años posteriores a la nefrectomía radical.	D
5	Crecen como neuroesferas.	Las células positivas para la aldehído deshidrogenasa crecen como neuroesferas, expresan marcadores de células madre neurales, pueden generar neuronas y células gliales y tienen un potencial proliferativo elevado.	C
6	Todas son correctas.	La histología no epitelioide, la edad de 75 años o más, el estadio tumoral avanzado y la presencia de comorbilidades se identificaron como factores pronósticos significativos en personas mayores con mesotelioma pleural maligno.	D