

Colección

# Trabajos Distinguidos

Serie

# Oncología

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

Volumen 23, Número 2, Junio 2014

Dirección, Comité de expertos, Fuentes científicas ..... 3

### Artículos distinguidos

**A - Evaluación de los factores pronósticos en la leucemia linfocítica crónica**  
*José Ángel Hernández, SIIC* ..... 4

### Informes seleccionados

#### Reseñas seleccionadas

**1 - Identificación de Alteraciones Genómicas Somáticas en Células Tumorales Circulantes: ¿Un Nuevo Avance en el Carcinoma de Pulmón de Células no Pequeñas?**  
*Costa DB*  
*Journal of Clinical Oncology*  
 31(18):2236-2239, Jun 2013 ..... 10

**2 - Afibercept frente a Placebo en Combinación con Docetaxel y Prednisona para el Tratamiento de los Hombres con Cáncer de Próstata Metastásico Resistente a la Castración (VENICE): Estudio en Fase III, a Doble Ciego y Aleatorizado**  
*Tannock IF, Fizazi K, Rosenthal M y col.*  
*Lancet Oncology* 14(8):760-768, Jul 2013 ..... 11

**3 - La Disección Axilar respecto de la Disección del Ganglio Linfático Centinela en el Cáncer de Mama Micrometastásico**  
*Fayda M, Karanlik H*  
*Lancet Oncology* 14(7):251-252, Jun 2013 ..... 13

**4 - Rastreo Prostático Automático y Evaluación del Movimiento en la Terapia de Arco Volumétrico Modulada con un Dispositivo Electrónico de Imágenes Portal**  
*Azcona JD, Li R, Xing L y col.*  
*International Journal of Radiation Oncology Biology Physics* 86(4):762-768, Jul 2013 ..... 14

**5 - Nuevo Método para Predecir la Toxicidad Genitourinaria Tardía luego de la Radioterapia Prostática y la Necesidad para Restricciones en la Dosis Adaptadas al Riesgo Basadas en la Edad**  
*Ahmed AA, Eggleston B, Buyyounouski MK y col.*  
*International Journal of Radiation Oncology Biology Physics* 86(4):709-715, Jul 2013 ..... 15

**6 - Lumpectomía más Tamoxifeno en Combinación con Radioterapia o sin Ella en Mujeres de 70 Años o más con Cáncer de Mama Temprano: Seguimiento a Largo Plazo del CALGB 9343**  
*Hughes K, Schnaper L, Wood W y col.*  
*Journal of Clinical Oncology*  
 31(19):2382-2387, Jul 2013 ..... 17

**7 - Existen Diferencias Geográficas Relacionadas con el Tratamiento y la Evolución de los Pacientes con Carcinoma Gástrico**  
*Kim R, Tan A, Choi M, El-Rayes BF*  
*Critical Reviews in Oncology Hematology*  
 88(2):416-426, Nov 2013 ..... 20

**8 - Panitimumab e Irinotecán frente a Irinotecán Solo en Pacientes con Carcinoma Colorrectal Avanzado Resistente al Fluorouracilo con KRAS de Tipo Silvestre (PICCOLO): Ensayo Prospectivo, Estratificado y Aleatorizado**  
*Seymour M, Brown S, Quirke P y col.*  
*Lancet Oncology* 14(8):749-759, Jul 2013 ..... 22

### Novedades seleccionadas

**9 - Importancia del Microambiente Inmunitario en la Respuesta Tumoral a la Inmunoterapia**  
*Wang E, Bedognetti D, Marincola FM*  
*Journal of Clinical Oncology*  
 31(19):2369-2371, Jul 2013 ..... 25

**10 - La Angiogénesis Tumoral como Blanco en el Tratamiento del Cáncer de Próstata Resistente a la Castración**  
*Galsky M, Oh W*  
*Lancet Oncology* 14(8):681-682, Jul 2013 ..... 25

Más Novedades seleccionadas ..... 26-28

Contacto directo ..... 29

Autoevaluaciones de lectura, Respuestas correctas ..... 30

### Conexiones Temáticas

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

Especialidades	Artículos, números
Anatomía Patológica	2, 3, 6, 9-11, 13
Atención Primaria	A, 4, 5
Bioquímica	2, 3, 6, 12
Cirugía	3, 8, 11
Dermatología	9, 11
Diagnóstico por Imágenes	A, 4
Diagnóstico por Laboratorio	A, 2, 3, 6, 12
Educación Médica	2, 14
Endocrinología y Metabolismo	2, 3, 6
Epidemiología	A, 2, 3, 6, 7, 14
Farmacología	2, 3, 6, 8-12, 14
Gastroenterología	7, 8
Genética Humana	1, 8, 12, 13
Geriatría	2-6
Hematología	A
Inmunología	9
Medicina Familiar	4, 5
Medicina Farmacéutica	2, 6, 14
Medicina Interna	A, 1-6, 12
Medicina Nuclear	3, 6
Neumonología	1, 12
Obstetricia y Ginecología	3, 6, 14
Urología	2, 4, 5, 10



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

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

## A - Evaluación de los factores pronósticos en la leucemia linfocítica crónica

### *Evaluation of new prognostic factors in chronic lymphocytic leukemia*



**José Ángel Hernández**  
Doctor en Medicina y Cirugía, Jefe Sección Hematología y Hemoterapia, Hospital Universitario Infanta Leonor, Madrid; Centro de Investigación del Cáncer, Salamanca, España

**Ana Eugenia Rodríguez**, Licenciada en Farmacia, Hospital Clínico Universitario; Centro de Investigación del Cáncer, Salamanca, España

**María Hernández Sánchez**, Licenciada en Biotecnología, Hospital Clínico Universitario; Centro de Investigación del Cáncer, Salamanca, España

**Cecilia Heras**, Licenciada en Medicina y Cirugía, Hospital Universitario Infanta Leonor, Madrid, España

**Sara Nistal**, Licenciada en Medicina y Cirugía, Hospital Universitario Infanta Leonor, Madrid, España

**Carolina Muñoz**, Licenciada en Medicina y Cirugía, Hospital Universitario Infanta Leonor, Madrid, España

**Magdalena Ruiz**, Licenciada en Medicina y Cirugía, Hospital Universitario Infanta Leonor, Madrid, España

Acceda a este artículo en  
siicsalud

Código Respuesta Rápida  
(Quick Response Code, QR)



Recepción: 9/6/2012 - Aprobación: 31/10/2013  
Primera edición, www.siicsalud.com: 9/12/2013  
Segunda edición, ampliada y corregida: 7/4/2014

Enviar correspondencia a: José Ángel Hernández Rivas, Hospital Universitario Infanta Leonor, 28031, Madrid, España  
jahernandezr@salud.madrid.org

+ Especialidades médicas relacionadas, producción bibliográfica y referencias profesionales de los autores.

#### Abstract

Chronic lymphoid leukemia (CLL) is a hematological malignancy with an important clinical heterogeneity, due in part to genetic alterations presented by leukemic cells. Clinical staging systems introduced by Binet and Rai are widely used, but they do not predict the individual course in early stages. In recent years, the knowledge of biology of CLL has improved. Thus, in this setting, new biochemical prognostic factors, the use of fluorescence in situ hybridization (FISH), the immunoglobulin VH gene (IGVH) mutation status and the expression of CD38 and ZAP-70 have implied a great advance. FISH aberrations identify groups with favourable prognosis (del 13q and normal cytogenetics) vs dismal outcome (del 11q, del 17p). The study of somatic mutations of IGVH gene shows a better prognosis in patients with mutated status, and a good correlation with ZAP-70 expression and poor cytogenetics is confirmed in most of cases of unmutated cases. But, the clinical significance of these tests shows some controversies. In addition, it remains to define the prognosis of CLL patients with some less common cytogenetic alterations. Recently, we know genes recurrently mutated in CLL and next-generation sequencing techniques have provided a better knowledge of the genetic complexity of CLL.

**Key words:** chronic lymphoid leukemia, prognosis, immunophenotype, FISH, mutation status

#### Resumen

La leucemia linfocítica crónica (LLC) es una hemopatía maligna heterogénea, en parte por las características genéticas de sus células. Si bien los sistemas de Binet y Rai continúan siendo los índices más utilizados para establecer el pronóstico, no predicen el curso individual en estadios iniciales. En este sentido, los nuevos factores pronósticos bioquímicos, la generalización del uso de las técnicas de hibridación *in situ* fluorescente (FISH), la determinación del estado mutacional del gen VH y la expresión de CD38 y ZAP-70, entre otros, han producido un gran avance en el estudio de los factores pronósticos. Las alteraciones citogenéticas estudiadas mediante FISH identifican grupos con pronóstico favorable (13q- y citogenética normal) y desfavorable (11q- y 17p-) y el estudio de las mutaciones somáticas de VH ponen de manifiesto que los pacientes con patrón no mutado presentan características clínico-citogenéticas y pronósticas desfavorables, con una buena correlación con la expresión de ZAP-70 y una mayor tendencia a citogenéticas de mal pronóstico. Aun así, la importancia clínica de estas alteraciones presenta algunas controversias y quedan por definir aspectos pronósticos de algunas alteraciones citogenéticas menos frecuentes. En los últimos años, el estudio de nuevos marcadores moleculares así como la secuenciación del genoma de la LLC y los avances en la bioinformática y robótica han producido una revolución en el estudio de esta enfermedad.

**Palabras clave:** leucemia linfocítica crónica, pronóstico, inmunofenotipo, FISH, mutaciones somáticas

#### Introducción

La leucemia linfocítica crónica (LLC) es una neoplasia hematológica heterogénea con un curso clínico muy variable.<sup>1,2</sup> Desde las primeras descripciones de la enfermedad, los investigadores han intentado establecer factores pronósticos para hacer una evaluación del riesgo de progresión de la afección y de la probabilidad de muerte. El

objetivo de dichos factores se basa en intentar aplicar tratamientos tempranos que produzcan una prolongación de la supervivencia global y un aumento de la calidad de vida en los pacientes con formas más agresivas, y determinar qué casos no precisarán tratamiento a corto, medio y largo plazo. Históricamente, ha habido dos fases en el análisis de los factores pronósticos en la LLC. Hasta finales

de los años 1980, la mayoría de ellos se basaban en la presentación clínica, la morfología celular y el patrón de infiltración de la médula ósea. Posteriormente, el estudio molecular de nuevos factores basados en el inmunofenotipo, las alteraciones citogenéticas, el patrón mutacional del gen *VH*, entre otros, han aumentado nuestro conocimiento sobre esta enfermedad. Aun así, la mayoría de los factores pronósticos clásicos continúan vigentes en la práctica clínica habitual.

### Factores pronósticos en la LLC

#### Características clínicas

Hace más de 30 años, Rai y Binet establecieron dos sistemas de estadificación clínica mediante los cuales los pacientes podían clasificarse en grupos de bajo, intermedio y alto riesgo según la presencia o ausencia de ciertas características clínicas (linfadenopatía, organomegalias, anemia y trombocitopenia).<sup>3,4</sup> Los sistemas de Binet y Rai pueden definir diferentes estadios de la LLC: precoz (Rai 0, Binet A), intermedio (Rai I y II, Binet B) y avanzado (Rai III y IV, Binet C), con una supervivencia global (SG) de 10 a 12.7 y 1.5 a 4 años, respectivamente (Tabla 1). Aun así, tienen varias limitaciones: a) son incapaces de predecir qué pacientes pertenecientes a los estadios iniciales progresarán; b) no consideran la carga tumoral de la enfermedad; c) no tienen en cuenta el mecanismo de generación de las citopenias y d) no predicen la respuesta al tratamiento. En la actualidad, más del 80% de los casos son diagnosticados en estadios precoces (Binet A, Rai 0), debido a que el diagnóstico se realiza frecuentemente en el contexto de un análisis de rutina o por comorbilidades que no guardan relación con la LLC.

#### Características morfológicas

La transformación prolinfocítica de la LLC conlleva un peor pronóstico, así como la morfología atípica de los linfocitos. Los pacientes con más del 30% de sombras nucleares en el recuento diferencial tienen más probabilidades de tener un patrón VH mutado y, por tanto, un mayor tiempo hasta recibir el primer tratamiento (TPT) y mejor SG.<sup>5</sup> El patrón de infiltración de la médula ósea puede ser nodular, intersticial, mixto (el más común) y difuso. Para algunos grupos, la presencia de un patrón difuso de infiltración de la médula ósea se asocia con un peor pronóstico.<sup>6</sup> Sin embargo, este hecho no ha sido confirmado de forma independiente por otros grupos.<sup>7</sup>

#### Marcadores de proliferación o carga tumoral y angiogénesis

Un tiempo de duplicación linfocitaria (TDL) inferior a 6 meses o un aumento del recuento linfocitario > 50% en 2 meses se asocia con un peor pronóstico.<sup>8</sup> En cualquier caso, el TDL sólo debe recomendarse para iniciar tratamiento o para establecer el pronóstico en el caso de recuentos de linfocitos > 30 x 10<sup>9</sup>/l.

La elevación en suero de los niveles de lactato deshidrogenasa (LDH),  $\beta_2$ microglobulina (B2M), timidinaquinasa (TK) y CD23 soluble también indican una carga tumoral alta.<sup>9</sup> De estos, el aumento de la LDH, contrariamente a lo que se observa en otros trastornos linfoproliferativos, es de menor relevancia.

Los niveles altos de TK se correlacionan con mayor proliferación y predicen la progresión de la LLC. En los pacientes en estadio inicial, los niveles altos de TK se correlacionan con una mayor expresión de CD38, ZAP-70, o ambos, con la presencia de alteraciones citogenéticas de mal pronóstico y con un estado no mutado de VH. Dos

Tabla 1. Sistemas de estadificación clínica de Rai y Binet.

Sistema de estadificación clínica de Rai		
Estadio	Características clínicas	Supervivencia promedio (años)
0	Linfocitosis periférica y en médula ósea*	10
I	Linfocitosis y adenopatías	7
II	Linfocitosis con esplenomegalia o hepatomegalia con adenopatías o sin ellas	7
III	Linfocitosis con anemia** (hemoglobina < 11 g/dl) con adenopatías, esplenomegalia o hepatomegalia, o sin ellas	1.5-4
IV	Linfocitosis con trombocitopenia** (plaquetas < 100 x 10 <sup>9</sup> /l) con anemia, adenopatías, esplenomegalia o hepatomegalia, o sin ellas	1.5-4

\*Linfocitos > 5 x 10<sup>9</sup>/l en sangre periférica y > 30% de las células nucleadas en médula ósea.

\*\*Se excluyen las anemias o trombocitopenias inmunes.

Sistema de estadificación clínica de Binet		
Estadio	Características clínicas	Supervivencia promedio (años)
A	Linfocitosis periférica y en médula ósea* con < 3 áreas ganglionares afectadas**. Ausencia de anemia y trombocitopenia	12
B	Linfocitosis periférica y en médula ósea* con $\geq$ 3 áreas ganglionares afectadas**, con esplenomegalia o hepatomegalia, o sin ellas. Ausencia de anemia y trombocitopenia	7
C	Linfocitosis* con anemia*** (hemoglobina < 11 g/dl en varones y < 10 g/dl en mujeres) o trombocitopenia*** (plaquetas < 100 x 10 <sup>9</sup> /l), independientemente del número de áreas ganglionares afectadas y de la existencia de hepatomegalia y esplenomegalia	2-4

\*Linfocitos > 5 x 10<sup>9</sup>/l en sangre periférica y > 30% de las células nucleadas en médula ósea.

\*\*Cada área cervical, axilar e inguinal (unilateral o bilateral), la esplenomegalia y la hepatomegalia suponen un área ganglionar (5 áreas en total).

\*\*\*Se excluyen las anemias o trombocitopenias inmunes.

limitaciones de su uso son la variación entre laboratorios y el hecho de que sus niveles pueden incrementarse en casos de infecciones virales. Sin embargo, se ha establecido plenamente su valor pronóstico en las fases precoces de la LLC.

Los niveles altos en el suero de B2M constituye uno de los factores pronósticos más importantes en algunas de las series publicadas. Además, sus niveles están correlacionados con la expresión de CD38 y ZAP-70. Recientemente, el grupo del *MD Anderson Cancer Center* ha propuesto un nomograma pronóstico que incluye la edad, el sexo, el recuento de linfocitos absolutos, el número de áreas linfoides implicadas y los niveles de B2M.<sup>10</sup> Además, este grupo también ha confirmado que niveles bajos de B2M se asocian de manera independiente con tasas mejores de obtención de respuesta completa (RC), supervivencia libre de enfermedad (SLE) y SG en pacientes tratados con regímenes basados en fludarabina, con adición de rituximab o sin ésta. La B2M constituye actualmente uno de los factores pronósticos más importantes para la evaluación de los pacientes en fases avanzadas.

Los niveles altos o la duplicación del CD23 soluble también predicen un peor curso clínico, con progresión más rápida y disminución de la supervivencia. Finalmente, el aumento de la densidad microvascular y los niveles altos del factor de crecimiento del endotelio vascular también se asocian con mal pronóstico.<sup>11</sup>

## Diagnóstico por imagen

La aparición de adenopatías en la tomografía computarizada abdominal es un predictor de progresión en pacientes con LLC precoz, por lo que su inclusión en las pruebas iniciales de diagnóstico puede proporcionar información clínicamente relevante. Aun así, hay controversias sobre su valor como factor pronóstico y en la mayoría de las recomendaciones no se incluye su realización en la valoración inicial de un paciente con LLC.

## Inmunofenotipo

### Expresión de CD38

La determinación de la expresión de CD38 es una herramienta útil para el análisis del pronóstico de los pacientes con LLC ya que indica una enfermedad más grave.<sup>12</sup> Sin embargo, no hay consenso sobre el límite de positividad. Algunos autores sugieren que es del 7%, mientras otros se decantan por niveles > 30%. A lo largo del curso de la enfermedad pueden observarse diferentes niveles de expresión de CD38, lo cual disminuye su importancia pronóstica. Aun así, se asocia con una mayor incidencia de organomegalias, citogenéticas de mal pronóstico, altos niveles de B2M y peor SLP y SG.<sup>13</sup>

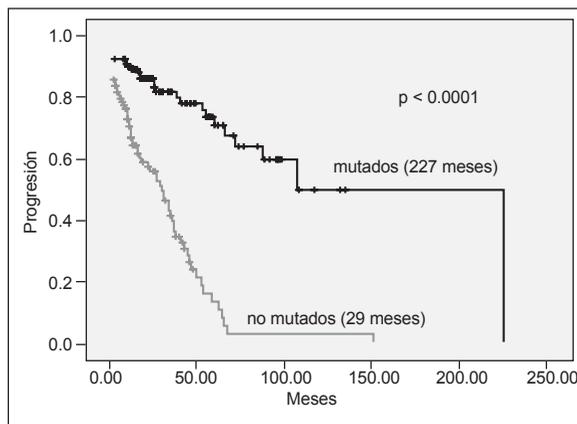
### Expresión de ZAP-70

Las células B de la LLC pueden expresar este marcador de un modo variable, pero su positividad es uno de los más factores pronósticos más potentes para predecir el curso de la enfermedad. La expresión de ZAP-70 puede realizarse por diversas técnicas moleculares, entre ellas citometría de flujo. Uno de los puntos débiles de esta técnica es la falta de reproducibilidad de los resultados. El grupo de Barcelona demostró que los pacientes con más de un 20% de positividad de ZAP-70 tenían un pronóstico peor en lo referente a la SLP y la SG.<sup>14</sup>

A diferencia de lo que sucede con CD38, la expresión de ZAP-70 parece ser un marcador mejor que el estado mutacional de VH en la predicción del TPT. La concordancia entre la expresión de ZAP-70 y el estado mutacional de VH es del 75% al 90%.<sup>15</sup> Cuando se combinan la positividad de expresión de ZAP-70 y CD38, el TPT es de 30 meses, mientras que es de 130 meses en los casos donde ambos marcadores son negativos. La expresión de CD49d constituye otro marcador asociado con mal pronóstico.

### Estado mutacional de VH

Uno de los parámetros genéticos más importantes para establecer el pronóstico de los pacientes con LLC es el estado mutacional del gen de la cadena pesada de las inmunoglobulinas (*IGH*). Aproximadamente la mitad de los pacientes con LLC tiene un patrón mutado de dicho gen. En 1999, dos grupos independientes publicaron la importancia de este factor pronóstico como predictor de progresión de la enfermedad, con supervivencias de 8 años en los pacientes con LLC y patrón no mutado, en comparación con 24 años en aquellos que presentaban VH mutado.<sup>16,17</sup> Estos resultados se han reproducido por diversos grupos (Figura 1). Los pacientes no mutados tienen una mayor probabilidad de tener alteraciones citogenéticas de mal pronóstico. Se ha observado también que, independientemente del estado mutacional, algunas regiones VH se asocian con características clínicas específicas y distintas incidencias geográficas. Así, el IGHV3-21 utilizado, que proporciona un peor pronóstico independientemente del estado mutado o no mutado, de forma característica es menos frecuente en los países europeos meridionales. A pesar de que las alteraciones citogené-



**Figura 1.** Tiempo transcurrido hasta recibir el primer tratamiento según el estado mutacional del gen IGHV en 226 pacientes con leucemia linfocítica crónica de la Universidad de Salamanca.

ticas son relativamente comunes durante el curso de la enfermedad, el estado mutacional de VH permanece constante en el tiempo. Una de las limitaciones de su uso es el alto coste de su determinación.

## Alteraciones citogenéticas determinadas mediante FISH

En el año 2000, el grupo alemán de Ülm publicó sus resultados de 325 pacientes con LLC y su relación con diversas anomalías citogenéticas.<sup>18</sup> Tras utilizar un panel con 8 sondas de FISH, se observó que el 82% de los pacientes presentaba anomalías cromosómicas, algunas de las cuales tenían relevancia pronóstica. En orden de frecuencia, la pérdida de 13q14 fue la alteración más frecuente (55%), seguida por la pérdida de 11q22-23 (18%), la trisomía del cromosoma 12 (16%), la pérdida de 17p13 (7%) y la pérdida de 6q21 (6%). Únicamente 57 pacientes (18%) no presentaban alteraciones al realizar el estudio de FISH, mientras que 67 y 26 sujetos tenían dos o más anomalías citogenéticas, respectivamente. La mediana de la supervivencia de los pacientes con del17p, del11q, +12, citogenética normal y del13q como únicas alteraciones, fue 32, 79, 114, 111 y 133 meses, en orden respectivo.

Además, se observó que los enfermos con del17p tenían el TPT más corto (9 meses), mientras que en los pacientes con del13q fue de 92 meses. En el análisis de regresión de Cox del tiempo de SG, los pacientes con del17p presentaron un riesgo ocho veces mayor que el resto. Al considerar los casos con del11q, dicho riesgo era algo inferior a 3. Estos resultados han sido reproducidos por diversos grupos (Tabla 2; Figura 2).

Cabe reseñar que algunas alteraciones citogenéticas están relacionadas con características propias. Así, los pacientes con del11q suelen ser más jóvenes y tienden a tener adenopatías más voluminosas, mientras los enfermos con del17p son resistentes a los tratamientos estándares, incluida la fludarabina.

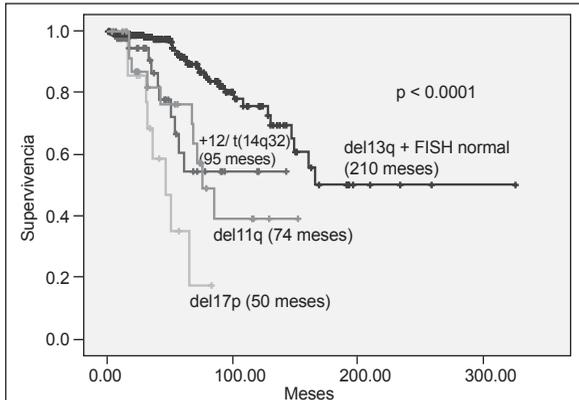
Aunque habitualmente se ha considerado que los pacientes con del13q tienen un mejor pronóstico, aquellos con un número alto de pérdidas o en los que el tamaño de la deleción es mayor tienen un peor pronóstico en términos del TPT y la SG, como se ha demostrado recientemente (Figura 3).<sup>19</sup>

La translocación 14q32/IGH está presente en el 5% al 7% de los casos con LLC. Los pacientes con reordenamientos de IGH pueden clasificarse en el grupo de pronóstico intermedio, al igual que los que presentan del6q.<sup>20</sup>

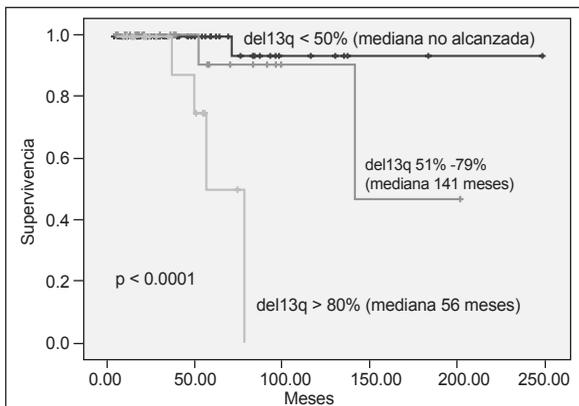
**Tabla 2.** Análisis de regresión de Cox de la supervivencia global de la serie de pacientes con leucemia linfocítica crónica de la Universidad de Salamanca.

Variable	Tasa de riesgo de mortalidad (IC del 95%)
Deleción de17p	7.03 (3.23-15.3)
Usado VH1-69	2.60 (1.04-6.44)
Deleción de11q	2.52 (1.29-4.90)
Cariotipo normal	0.47 (0.23-0.97)
Deleción de13q como única alteración	0.34 (0.18-0.64)
Patrón IgVH mutado	0.43 (0.20-0.91)

IC: intervalo de confianza.



**Figura 2.** Supervivencia global según las alteraciones citogenéticas determinadas por FISH en 350 pacientes con leucemia linfocítica crónica de la Universidad de Salamanca.



**Figura 3.** Supervivencia global según el número de pérdidas en 13q en 109 pacientes con leucemia linfocítica crónica de la Universidad de Salamanca.

Como ya se ha referido, (en el transcurso del curso de la LLC puede observarse evolución clonal con adquisición de nuevas anomalías citogenéticas.<sup>21</sup> Estas aberraciones citogenéticas se producen en el 20% al 45% de los pacientes y suelen asociarse con patrón no mutado de VH, con expresión de ZAP-70, o con ambos.

### MicroRNAs

Los microRNAs desempeñan un papel en la patogénesis y el pronóstico de la LLC.<sup>22</sup> Recientemente se ha demostrado que la expresión de miR-29 y miR-223 está correlacionada con mal pronóstico. Estos dos miRNAs, ZAP-70 y la lipoproteín lipasa (LPL) son las cuatro variables incluidas en un índice pronóstico, de tal manera que en los pacientes con puntuación 0, la SLP era de 312 meses, mientras que únicamente era de 12 meses en el grupo de mal pronóstico. Los niveles de expresión de miR-21 y miR-181b se han asociado como factores pronósticos, al

igual que miR-15a y miR-16, que se hallan relacionados con patrones mutados de VH y del13q. Por lo tanto, parece probable que la investigación de los miRNA puede convertirse en influyente en la determinación del pronóstico de la LLC.

### LPL y expresión del gen ADAM29

Recientemente, varios estudios han demostrado la importancia de la expresión de la LPL. De hecho, en algunos trabajos, la expresión LPL/ADAM29 se ha descrito como un factor pronóstico de más relevancia que ZAP-70, especialmente en los pacientes con estadios avanzados de la LLC.<sup>23</sup>

### Perfiles de expresión génica

Los trabajos de Klein y Rosenwald demostraron, en pacientes con LLC, la asociación entre la expresión de diversos genes y el patrón mutacional de VH, así como la existencia de un fenotipo homogéneo relacionado con las células B de memoria.<sup>24,25</sup> Posteriormente, se observó la existencia de una firma molecular común en los pacientes con LLC, lo que contribuyó a la identificación de marcadores de progresión, diferentes en los casos mutados y no mutados. Además, se encuentran genes que significativamente se expresan más en las correspondientes regiones cromosómicas aberrantes, lo que indica la existencia de un efecto genético de dosis, que puede tener un papel patogénico en la LLC. Recientemente, nuestro grupo ha identificado y caracterizado mediante esta tecnología una nueva alteración cromosómica recurrente en 20q.<sup>26</sup> Otras líneas de investigación, como las relacionadas con la metilación del ADN, están proporcionando nueva información sobre esta enfermedad y podrían tener un papel pronóstico.<sup>27</sup>

### Respuesta al tratamiento y pronóstico

La calidad, la profundidad y la duración de la respuesta en el tratamiento de la LLC son de gran importancia pronóstica. La obtención de una RC o de una respuesta parcial nodular predice una mejor SG y SLP. Además, algunos esquemas de tratamiento, principalmente los basados en la inmunoterapia (por ejemplo la combinación de fludarabina, ciclofosfamida y rituximab [FCR]) han mejorado el pronóstico. Asimismo, se ha demostrado que en los enfermos en los cuales se alcanza enfermedad mínima residual negativa el curso clínico es mejor.

### Comorbilidades y pronóstico

El estado general, la condición física y las comorbilidades son características importantes a tener en cuenta antes del inicio del tratamiento, ya que tienen una gran influencia en el pronóstico de los pacientes con LLC.<sup>28</sup> En este contexto, los pacientes con LLC se dividen en tres grupos: a) buen estado general, en los cuales puede administrarse un tratamiento estándar, como FCR, con el objetivo de lograr una respuesta mejor; b) regular estado general, que deberían recibir tratamientos modificados con el fin de controlar la enfermedad; c) mal estado general, tributarios de cuidados paliativos.

### Otros factores pronósticos

#### Bcl2 y otros marcadores inmunofenotípicos

Los pacientes que expresan CD71 y Bcl2 tienen pero SLP y SG. Recientemente, se ha puesto de manifiesto la independencia de Bcl2 como factor pronóstico en una población de pacientes con LLC ZAP-70 negativa.<sup>29</sup> Otros marcadores inmunofenotípicos, como el CD20 soluble, se

han investigado como posibles factores pronóstico. Los pacientes con expresión de CD26 muestran un menor TPT y esta positividad está correlacionada con la expresión de ZAP-70 o el estado mutacional de VH. Además, los niveles altos de CD44 soluble predicen el riesgo de progresión en pacientes con LLC precoz.

### Células endoteliales circulantes

Como ocurre en otros tumores malignos, en los pacientes con LLC el aumento de células endoteliales se correlaciona con un curso clínico más grave. En estos enfermos, el perfil de expresión génica demuestra una mayor proliferación y supervivencia celular, disminución de la adhesión celular a la matriz extracelular y aumento de la función proangiogénica. La presencia de las células endoteliales circulantes pueden considerarse un marcador biológico para la selección de nuevos tratamientos antiangiogénicos.

### Expresión de CLLU1

Los niveles elevados de CLLU1 se asocian con SG más cortas en los pacientes menores de 70 años. El análisis de la expresión de CLLU1 añade información pronóstica de la predicción del riesgo en los pacientes con LLC, con excepción de aquellos que tienen un patrón de VH no mutado.

### Interleuquina (IL) 6, IL-8 e IL-10

En los pacientes con LLC avanzada, la IL-6, la IL-8 y la IL-10 son predictores de SG más breve. En la actualidad se halla en investigación el papel de varios inhibidores de IL en el tratamiento de la LLC.

### Metaloproteinasa 9

La metaloproteinasa 9 (MMP9) participa en la migración y la invasión tisular en la patogenia de la LLC. La combinación del complejo macromolecular de la superficie celular formado por CD38, CD49d, CD44 y MMP9 se asocia con un pronóstico sombrío y, recientemente, se ha invocado como objetivo terapéutico.<sup>30</sup>

### Expresión de PEG10

La sobreexpresión del gen *PEG10* se observa en los pacientes con LLC de alto riesgo y se ha propuesto como un nuevo marcador pronóstico en la LLC.<sup>31</sup>

### Actividad de la telomerasa y longitud de los telómeros

En la LLC, el acortamiento de los telómeros y una actividad alta de la telomerasa se asocian con mal pronóstico.<sup>32</sup> En la actualidad se hallan en estudio diversos inhibidores de la telomerasa como nuevas terapias selectivas en la LLC.

### Complejo FAIM3/TOSO

Se ha demostrado que la sobreexpresión del gen *TOSO* o el complejo FAIM3/TOSO está relacionada con estadios clínicos avanzados, patrón VH no mutado y un menor TPT.<sup>33</sup> Sin embargo, no se ha encontrado correlación entre la expresión de *TOSO* y ZAP-70 o CD38.

### Factor de necrosis tumoral-alfa

El grupo del Dr. Anderson comunicó hace unos años que los pacientes con LLC en fases avanzadas, con B2M alta y recuentos de hemoglobina y plaquetas bajos presentaban niveles elevados del factor de necrosis tumoral-alfa.

### SF3B1

Recientemente se ha demostrado que las mutaciones del gen *SF3B1* se producen principalmente en pacientes con LLC y del11q.<sup>34</sup>

### Conclusiones

En la LLC se ha estudiado una amplia variedad de factores pronósticos, pero aun hoy permanecen vigentes los sistemas de Binet y Rai, así como el tiempo de duplicación linfocitaria o los niveles de B2M. Las alteraciones citogenéticas determinadas mediante FISH y la expresión de ZAP-70 se utilizan en la clínica habitual. El análisis de nuevos factores pronósticos moleculares puede aportar, en un futuro próximo, información adicional. Además, se deben considerar las características físicas, las comorbilidades y la evaluación de la respuesta al tratamiento, por ser elementos críticos.

Recientemente, la secuenciación del genoma de la LLC, así como los avances en la bioinformática y la robótica han producido una revolución en el estudio de la LLC.<sup>5,36</sup> Aun así, se precisa de más investigación para su generalización en la clínica de las neoplasias hematológicas en general y de la LLC en particular.

*Los autores no manifiestan conflictos de interés.*

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

#### Cómo citar este artículo

Hernández JA, Rodríguez AE, Hernández Sánchez M, Heras C, Nistal S, Muñoz C, Ruiz M. Evaluación de los factores pronósticos en la leucemia linfocítica crónica. *Trabajos Distinguidos Oncología* 23(2):4-9, Jun 2014.

#### How to cite this article

Hernández JA, Rodríguez AE, Hernández Sánchez M, Heras C, Nistal S, Muñoz C, Ruiz M. Evaluation of new prognostic factors in chronic lymphocytic leukemia. *Trabajos Distinguidos Oncología* 23(2):4-9, Jun 2014.

### Autoevaluación del artículo

La leucemia linfocítica crónica es una neoplasia hematológica heterogénea con un curso clínico muy variable. Desde las primeras descripciones de la enfermedad, los investigadores han intentado establecer factores pronósticos para hacer una evaluación del riesgo de progresión de la afección y de la probabilidad de muerte.

**¿Cuál de estos parámetros se considera un biomarcador de alta carga tumoral en pacientes con leucemia linfocítica crónica?**

A, La timidinaquinasa; B, El urato monosódico; C, La transcortina; D, Todas son correctas; E, Ninguna es correcta.

Verifique su respuesta en [www.siicsalud.com/dato/evaluaciones.php/128836](http://www.siicsalud.com/dato/evaluaciones.php/128836)

**Bibliografía**

1. Chiorazzi N, Rai KR, Ferrarini M. Chronic lymphocytic leukemia. *N Engl J Med* 352:804-815, 2005.
2. Hernández JA, González M, Hernández JM. Chronic lymphoid leukemia. *Med Clin (Barc)* 135:172-178, 2010.
3. Binet JL, Auquier A, Dighiero G, y col. A new prognostic classification of chronic lymphocytic leukemia derived from a multivariate survival analysis. *Cancer* 48:198-206, 1981.
4. Rai KR, Sawitsky A, Cronkite EP, y col. Clinical staging of chronic lymphocytic leukemia. *Blood* 46:219-234, 1975.
5. Nowakowski GS, Hoyer JD, Shanafelt TD, y col. Using smudge cells on routine blood smears to predict clinical outcome in chronic lymphocytic leukemia: a universally available prognostic test. *Mayo Clin Proc* 82:449-453, 2007.
6. Rozman C, Montserrat E, Rodríguez-Fernández JM, y col. Bone marrow histologic pattern—the best single prognostic parameter in chronic lymphocytic leukemia: a multivariate survival analysis of 329 cases. *Blood* 64:642-648, 1984.
7. Geisler CH, Hou-Jensen K, Jensen OM, y col. The bone-marrow infiltration pattern in B-cell chronic lymphocytic leukemia is not an important prognostic factor. Danish CLL Study Group. *Eur J Haematol* 57:292-300, 1996.
8. Viñolas N, Reverter JC, Urbano-Ispizua A, y col. Lymphocyte doubling time in chronic lymphocytic leukemia: an update of its prognostic significance. *Blood Cells* 12:457-470, 1997.
9. Hallek M, Wanders L, Ostwald M, y col. Serum beta(2)-microglobulin and serum thymidine kinase are independent predictors of progression-free survival in chronic lymphocytic leukemia and immunocytoma. *Leuk Lymphoma* 22:439-447, 1996.
10. Wierda WG, O'Brien S, Wang X, y col. Prognostic nomogram and index for overall survival in previously untreated patients with chronic lymphocytic leukemia. *Blood* 109:4679-4685, 2007.
11. Ferrajoli A, Manshoury T, Estrov Z, y col. High levels of vascular endothelial growth factor receptor-2 correlate with shortened survival in chronic lymphocytic leukemia. *Clin Cancer Res* 7:795-799, 2001.
12. Ghia P, Guida G, Stella S, y col. The pattern of CD38 expression defines a distinct subset of chronic lymphocytic leukemia (CLL) patients at risk of disease progression. *Blood* 101:1262-1269, 2003.
13. Hamblin TJ, Orchard JA, Ibbotson RE, y col. CD38 expression and immunoglobulin variable region mutations are independent prognostic variables in chronic lymphocytic leukemia, but CD38 expression may vary during the course of the disease. *Blood* 99:1023-1029, 2002.
14. Crespo M, Bosch F, Villamor N, y col. ZAP-70 expression as a surrogate for immunoglobulin-variable-region mutations in chronic lymphocytic leukemia. *N Engl J Med* 348:1764-1775, 2003.
15. Rassenti LZ, Huynh L, Toy TL, y col. ZAP-70 compared with immunoglobulin heavy-chain gene mutation status as a predictor of disease progression in chronic lymphocytic leukemia. *N Engl J Med* 351:893-901, 2004.
16. Damle RN, Wasil T, Fais F, y col. Ig V gene mutation status and CD38 expression as novel prognostic indicators in chronic lymphocytic leukemia. *Blood* 94:1840-1847, 1999.
17. Hamblin TJ, Davis Z, Gardiner A, y col. Unmutated Ig V(H) genes are associated with a more aggressive form of chronic lymphocytic leukemia. *Blood* 94:1848-1854, 1999.
18. Dohner H, Stilgenbauer S, Benner A, y col. Genomic aberrations and survival in chronic lymphocytic leukemia. *N Engl J Med* 343:1910-1916, 2000.
19. Hernández JA, Rodríguez AE, González M, y col. A high number of losses in 13q14 chromosome is associated with a worse outcome and biological differences in patients with B chronic lymphoid leukemia. *Haematologica* 94:364-371, 2009.
20. Cavazzini F, Hernandez JA, Gozzetti A, y col. Chromosome 14q32 translocations involving the immunoglobulin heavy chain locus in chronic lymphocytic leukemia identify a disease subset with poor prognosis. *Br J Haematol* 142:529-537, 2008.
21. Stilgenbauer S, Sander S, Bullinger L, y col. Clonal evolution in chronic lymphocytic leukemia: acquisition of high-risk genomic aberrations associated with unmutated VH, resistance to therapy, and short survival. *Haematologica* 92:1242-1245, 2007.
22. Calin GA, Ferracin M, Cimmino A, y col. A microRNA signature associated with prognosis and progression in chronic lymphocytic leukemia. *N Engl J Med* 353:1793-1801, 2005.
23. Oppezzo P, Vasconcelos Y, Settegrana C, y col. The LPL/ADAM29 expression ratio is a novel prognosis indicator in chronic lymphocytic leukemia. *Blood* 106:650-657, 2005.
24. Klein U, Tu Y, Stolovitzky GA, y col. Gene expression profiling of B cell chronic lymphocytic leukemia reveals a homogeneous phenotype related to memory B cells. *J Exp Med* 194:1625-1638, 2001.
25. Rosenwald A, Alizadeh AA, Widhopf G, y col. Relation of gene expression phenotype to immunoglobulin mutation genotype in B cell chronic lymphocytic leukemia. *J Exp Med* 194:1639-1647, 2001.
26. Rodríguez AE, Robledo C, García JL, y col. Identification of a novel recurrent gain on 20q13 in chronic lymphocytic leukemia by array CGH and gene expression profiling. *Ann Oncol* (pub ahead jan 2012).
27. Prieto-Sanchez RM, Hernandez JA, Garcia JL, y col. Overexpression of the VAV proto-oncogene product is associated with b-cell chronic lymphocytic leukaemia displaying loss on 13q. *Br J Haematol* 133:642-645, 2006.
28. Zenz T, Fröling S, Mertens D, y col. Moving from prognostic to predictive factors in chronic lymphocytic leukaemia. *Best Pract Res Clin Haematol* 23:71-84, 2010.
29. Del Poeta G, Del Principe MI, Maurillo L, y col. Spontaneous apoptosis and proliferation detected by BCL-2 and CD71 proteins are important progression indicators within ZAP-70 negative chronic lymphocytic leukemia. *Leuk Lymphoma* 51:95-106, 2010.
30. Buggins AG, Levi A, Gohil S, y col. Evidence for a macromolecular complex in poor prognosis CLL that contains CD38, CD49d, CD44 and MMP-9. *Br J Haematol* 154:216-222, 2011.
31. Kainz B, Shehata M, Bilban M, y col. Overexpression of the paternally expressed gene 10 (PEG10) from the imprinted locus on chromosome 7q21 in high-risk B-cell chronic lymphocytic leukemia. *Int J Cancer* 121:1984-1993, 2007.
32. Sellmann L, de Beer D, Bartels M, y col. Telomeres and prognosis in patients with chronic lymphocytic leukaemia. *Int J Hematol* 93:74-82, 2011.
33. Hancer VS, Diz-Kucukkaya R, Aktan M. Overexpression of Fc mu receptor (FCMR, TOSO) gene in chronic lymphocytic leukemia patients. *Med Oncol* 29:1068-1072, 2012.
34. Wang L, Lawrence MS, Wan Y, y col. SF3B1 and other novel genes in chronic lymphocytic leukemia. *N Engl J Med* 365:2497-2506, 2011.
35. Puente XS, Pinyol M, Quesada V, y col. Whole-genome sequencing identifies recurrent mutations in chronic lymphocytic leukemia. *Nature* 475:101-105, 2011.
36. Quesada V, Conde L, Villamor N, y col. Exome sequencing identifies recurrent mutations of the splicing factor SF3B1 gene in chronic lymphocytic leukemia. *Nat Genet* 44:47-52, 2011.

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

## 1 - Identificación de Alteraciones Genómicas Somáticas en Células Tumorales Circulantes: ¿Un Nuevo Avance en el Carcinoma de Pulmón de Células no Pequeñas?

Costa DB

Beth Israel Deaconess Medical Center, Boston, EE.UU.

[Identification of Somatic Genomic Alterations in Circulating Tumors Cells: Another Step Forward in Non-Small-Cell Lung Cancer?]

Journal of Clinical Oncology 31(18):2236-2239, Jun 2013

*Las pruebas de detección en sangre para el diagnóstico de las alteraciones genómicas en el carcinoma de pulmón de células no pequeñas presentan limitaciones en comparación con el diagnóstico de las alteraciones en el gen ALK obtenidas a partir de muestras de tejido tumoral.*

Ultimamente se aprecian avances importantes con respecto a los determinantes moleculares del carcinoma de pulmón de células no pequeñas (CPCNP). En 2004, la identificación de mutaciones somáticas en el gen que codifica el receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR [*epidermal growth factor receptor*]) aportó los primeros conocimientos acerca de un oncogén conductor de CPCNP clínicamente relevante.

En la mayoría de los pacientes con CPCNP con mutación del EGFR se observaron mejorías clínicas y radiográficas mediante la utilización de gefitinib y erlotinib, inhibidores de la tirosinquinasa del EGFR de las células tumorales.

De entre los descubrimientos observados en los últimos tiempos, se destaca la alteración en el gen quinasa de linfoma anaplásico (ALK) como biomarcador y objetivo terapéutico en el CPCNP. El gen ALK es una tirosinquinasa transmembrana involucrada previamente en la patogénesis del linfoma anaplásico de células grandes y neuroblastoma. Las alteraciones genómicas que se observan en el CPCNP se caracterizan por reordenamientos de la proteína ALK, en forma de inversiones o translocaciones. Algunas características clínicas y patológicas se asocian en mayor medida con la proteína de fusión ALK, entre ellas: pacientes sin antecedente previa de tabaquismo o que muestran dependencia leve, personas jóvenes y presencia de adenocarcinoma con histología de células en anillo de sello. La prevalencia de anomalías en la proteína de fusión ALK es de aproximadamente 5% en el CPCNP; sin embargo, en pacientes sin antecedente previo de tabaquismo o con dependencia leve, la prevalencia puede alcanzar el 20%.

Entre los inhibidores de receptores tirosinquinasa para tratar el CPCNP se destaca el crizotinib; se trata de un inhibidor multiquinasa que incluye MET, ALK y ROS1. La dosis recomendada inicial es de 250 mg de crizotinib por vía oral, dos veces al día, con la que se detectaron resultados clínicos y radiográficos aceptables. La *Food and Drug Administration* (FDA) de los EE.UU. aprobó la utilización del crizotinib en agosto de 2011 para pacientes con CPCNP en etapa avanzada o metastásica, positivos para ALK. Algunos estudios recientes demostraron que el crizotinib conduce a una mayor tasa de respuesta y una probabilidad más elevada de supervivencia libre de progresión en comparación con la quimioterapia citotóxica habitual.

La aprobación del crizotinib se acompañó de la autorización de una prueba diagnóstica concomitante de detección de reordenamientos del gen ALK. Se trata de la prueba de hibridación *in situ* con fluorescencia *Vysis ALK Break Apart*. Se considera que un paciente es ALK positivo en caso de presentarse un reordenamiento de la proteína ALK en más del 15% de las células.

Un grupo de investigadores del *Institut de Cancérologie Gustave Roussy* intentó evitar la obtención de una muestra de tejido para proceder al diagnóstico de alteraciones de ALK en el CPCNP mediante el estudio de un método de fluorescencia de hibridación *in situ* (FISH) innovador en células tumorales circulantes (CTC). Un avance importante resultó la aprobación de la FISH adaptada a un filtro (FA-FISH) que captura las CTC con análisis celular posterior. Se informó una sensibilidad y especificidad del 100% con la prueba FA-FISH al utilizar un valor umbral mayor de 4 CTC por ml, en comparación con las muestras tumorales embebidas en parafina obtenidas mediante la FISH para ALK.

Otro grupo de investigadores informó previamente la utilización de la prueba ALK-FISH para la detección de reordenamientos en el gen ALK de las CTC. A pesar de la conveniencia de utilizar pruebas de detección en sangre para el diagnóstico de las alteraciones genómicas en el CPCNP, estas evaluaciones presentan obstáculos significativos. La limitación principal consiste en la ausencia de un estándar para la detección y la captura de las células y la dificultad técnica que implica capturar las CTC de entre mil millones de células sanguíneas circulantes. El único método aprobado para la detección de CTC aún no se aprobó como marcador de CPCNP debido a la falta de trabajos confirmatorios que lo avalen como marcador eficaz. Igual sucede con la técnica de aislamiento de las células tumorales epiteliales según el tamaño, en la cual no se detectaron desarrollos clínicos suficientes que avalen su aprobación. Otra limitación presente en la utilización de las pruebas

en sangre de CTC para los estudios genómicos consiste en las cantidades pequeñas de ADN, ARN y proteínas que pueden recolectarse a partir de las CTC de las muestras de sangre. A pesar de las limitaciones mencionadas, en algunos estudios se demostraron resultados satisfactorios al utilizar CTC para la caracterización genómica de los oncogenes conductores de CPCNP. Al detectarse nuevos oncogenes que se consideran biomarcadores potenciales, se deberá agregar mayor cantidad de pruebas diagnósticas a la lista extensa de marcadores de esta enfermedad. La FDA propone que el desarrollo simultáneo de pruebas diagnósticas de acompañamiento junto con la evaluación del medicamento mediante la utilización de biomarcadores podría aumentar la complejidad de los requerimientos a evaluar. Resulta previsible que se podrán determinar las características genómicas de la mayoría de los casos nuevos de CPCNP mediante un protocolo uniforme de pruebas diagnósticas, que no requerirá la obtención de cantidades excesivas de material celular tumoral. También resultaría lógico considerar estos avances al momento de diagnosticar a los pacientes, seleccionar los antineoplásicos según los biomarcadores y monitorizar la respuesta del CPCNP al tratamiento, no sólo por medio del análisis de tejidos patológicos, sino también mediante la evaluación de CTC u otras pruebas de detección en sangre.



+ Información adicional en  
www.siicsalud.com/dato/resiic.php/138622

## 2 - Aflibercept frente a Placebo en Combinación con Docetaxel y Prednisona para el Tratamiento de los Hombres con Cáncer de Próstata Metastásico Resistente a la Castración (VENICE): Estudio en Fase III, a Doble Ciego y Aleatorizado

Tannock IF, Fizazi K, Rosenthal M y colaboradores

Princess Margaret Cancer Centre, Toronto, Canadá; University of Paris Sud, Villejuif, France; Royal Melbourne Hospital, Melbourne, Australia y otros centros participantes

[Aflibercept versus Placebo in Combination with Docetaxel and Prednisone for Treatment of Men with Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer (VENICE): A Phase 3, Double-Blind Randomised Trial]

Lancet Oncology 14(8):760-768, Jul 2013

*El agregado de aflibercept a docetaxel y prednisona en pacientes con cáncer de próstata metastásico resistente a la castración no se asocia con ventajas en términos de la supervivencia general, pero aumenta la toxicidad; por lo tanto, docetaxel más prednisona sigue siendo la quimioterapia de primera línea en este escenario.*

Aunque la terapia de privación de andrógenos, mediante la orquiectomía o la administración de agonistas de la hormona liberadora de gonadotropinas, suele ser eficaz en la mayoría de los hombres con cáncer de próstata metastásico (CPM), la evolución de la enfermedad a un estado de resistencia a la castración suele ser la regla. En este contexto, la quimioterapia

puede ser eficaz. Desde 2004, el docetaxel, en dosis de 75 mg/m<sup>2</sup> cada 3 semanas en combinación con 5 mg de prednisona dos veces por día, representa el esquema de primera línea. De hecho, se ha comprobado que dicha combinación farmacológica es más eficaz que la que consiste en mitoxantrona más prednisona. La administración de docetaxel más prednisona también se asocia con alivio del dolor, con reducciones de los niveles del antígeno prostático específico (APE) y con mejoría de la calidad de vida. En diversos estudios se analizaron los posibles beneficios adicionales asociados con el agregado de distintos agentes, por ejemplo, calcitriol en dosis altas, atrasentán o zibotentán (inhibidores de los receptores de tipo A de la endotelina-1), lenalidomina, bevacizumab (un inhibidor del factor de crecimiento del endotelio vascular [VEGF, *vascular endothelial growth factor*]) y dasatinib (un inhibidor de la proteína Src y otras tirosinquinazas). Sin embargo, ninguno de estos agentes se asoció con mejor supervivencia general (SG) y todos aumentaron la toxicidad de la quimioterapia estándar.

El aflibercept es una proteína de fusión recombinante que consiste en los dominios extracelulares del receptor del VEGF (VEGFR) humano y la porción Fc de la inmunoglobulina humana IgG<sub>1</sub>. El aflibercept se une con fuerte afinidad a la isoforma VEGF-A, pero también se fija al VEGF-B y a los factores de crecimiento derivados de las plaquetas (PDGF [*platelet-derived growth factor*]) 1 y 2. En consecuencia, el aflibercept es un potente inhibidor de la angiogénesis. En los estudios preclínicos con modelos murinos, el aflibercept, solo o en combinación con docetaxel, fue eficaz contra el carcinoma de próstata. El aflibercept también ha sido evaluado en estudios en fases I y II, en combinación con docetaxel. Sin embargo, hasta el momento ningún trabajo evaluó la eficacia del aflibercept en combinación con la quimioterapia estándar en pacientes con CPM resistente a la castración.

El objetivo del presente estudio fue precisamente determinar el efecto de la terapia con aflibercept más docetaxel más prednisona (A + D + P) como terapia de primera línea en este contexto. La eficacia de este esquema se comparó con la del tratamiento con placebo más docetaxel más prednisona (P + D + P).

### Pacientes y métodos

El estudio VENICE fue una investigación en fase III, multicéntrica, aleatorizada, a doble ciego y controlada con placebo, realizada en 187 centros de 31 países. Los participantes debían presentar cáncer de próstata confirmado por citología o anatomopatología y enfermedad metastásica a pesar del tratamiento hormonal o la castración quirúrgica. Los criterios de progresión aplicados antes del reclutamiento fueron los del *Prostate Cancer Clinical Trials Working Group 2*, es decir, incremento de la enfermedad evaluable, aparición de nuevas lesiones (más de 2 en la centellografía ósea) o 2 incrementos sucesivos en los niveles séricos del APE, con valores absolutos de 2 ng/ml o más. Los enfermos debían presentar niveles de testosterona de 0.50 ng/ml o más bajos. Fue requisito que los pacientes presentaran

estado general de 0 a 2 puntos en la escala del *Eastern Cooperative Group* (ECOG).

Se pudieron incluir los enfermos que habían recibido agentes citotóxicos con anterioridad; sin embargo, no pudieron estudiarse pacientes que habían sido tratados con inhibidores del VEGF o con otras comorbilidades, entre otros criterios de exclusión.

En la asignación al tratamiento se tuvo en cuenta el estado general ECOG (0 a 1 respecto de 2). El docetaxel (75 mg/m<sup>2</sup>) y el aflibercept (6 mg/kg) se administraron por vía intravenosa cada 3 semanas. Se indicó prednisona o prednisolona en dosis de 5 mg, dos veces por día. Además, se administró dexametasona antes y después de la infusión de docetaxel. Los factores estimulantes de colonias se utilizaron a criterio del profesional. En caso de toxicidad, la dosis se redujo o los ciclos se retrasaron.

El criterio principal de valoración fue la SG. La respuesta en términos del APE, el tiempo hasta la aparición del primer evento esquelético (fracturas patológicas, compresión medular, necesidad de radioterapia ósea) y la supervivencia libre de progresión (SLP) fueron criterios secundarios de valoración. Otros criterios secundarios incluyeron la respuesta tumoral (valorada con los criterios *Response Evaluation Criteria In Solid Tumors*) y las modificaciones en el dolor, valoradas con la *Present Pain Intensity Scale* del cuestionario de *McGill-Melzack*. La calidad de vida se determinó con el *Functional Assessment of Cancer Therapy-Prostate* y con el *Trial Outcome Index*. La toxicidad fue otro criterio de valoración.

El criterio principal de valoración se comparó entre los grupos con pruebas de orden logarítmico; mediante modelos de Cox se calcularon los *hazard ratio* (HR) para los parámetros evolutivos. Las diferencias en la SG se analizaron con curvas de Kaplan-Meier.

## Resultados

Entre 2007 y 2010 fueron reclutados 1 224 pacientes con CPM resistente a la castración: 612 enfermos fueron asignados a cada grupo de terapia. Los análisis se realizaron luego de una mediana de seguimiento de 35 meses, momento para el cual 873 pacientes habían fallecido.

Las características basales clínicas y demográficas fueron semejantes en los dos grupos; la mayoría de los enfermos tenía estado general de 0 a un punto y casi todos presentaban metástasis óseas; aproximadamente la mitad tenía metástasis ganglionares y la tercera parte presentaba metástasis viscerales. El índice de interrupción prematura del protocolo por efectos adversos fue más alto entre los enfermos asignados a A + D + P, motivo por el cual el porcentaje de sujetos tratados con 3 ciclos o menos fue más alto en este grupo. Los retrasos de los ciclos y los ajustes de las dosis también fueron más frecuentes en los pacientes del grupo de A + D + P.

No se registraron diferencias entre los grupos en la mediana de la SG (HR: 0.94; intervalo de confianza del 95% [IC 95%]: 0.82 a 1.08); tampoco se observaron diferencias en la SG en los distintos subgrupos definidos

según el estado general ECOG, la edad, la región geográfica u otras características de los enfermos. El índice de respuesta tumoral fue más alto en los enfermos tratados con A + D + P en comparación con los sujetos asignados a P + D + P. Sin embargo, el tiempo hasta el primer evento esquelético y la SLP fueron semejantes en los dos grupos.

La toxicidad fue mayor en los enfermos asignados a la triple terapia; los efectos adversos de grado 3 o de grado 4 más frecuentes en los enfermos tratados con A + D + P fueron las manifestaciones gastrointestinales (diarrea, náuseas, vómitos, estomatitis, ulceraciones, perforaciones y fístulas), las complicaciones hemorrágicas (por lo general, epistaxis), la hipertensión arterial, la fatiga, las infecciones, la neutropenia, la disfonía y la proteinuria. En cambio, la incidencia de neuropatías y de eventos tromboembólicos fue similar en los dos grupos. El 5.6% y 3.3% de los enfermos asignados a aflibercept y placebo, respectivamente, fallecieron sin indicios de progresión de la enfermedad; el 3.4% y 1.5% de los decesos, en igual orden, se atribuyeron al tratamiento. Las causas más comunes de mortalidad, en ausencia de progresión de la enfermedad, fueron las infecciones (2.5% y 0.7% en los pacientes tratados con A + D + P y P + D + P, respectivamente) y los eventos cardíacos, los trastornos respiratorios y las complicaciones gastrointestinales (con una incidencia similar en los dos grupos de terapia). La mediana de edad de los hombres que presentaron efectos adversos fatales fue de 74 años (70 a 77) en comparación con 68 años (62 a 74) en la totalidad de la cohorte.

## Discusión y conclusión

Los resultados del presente estudio demostraron que el agregado de aflibercept al tratamiento estándar con docetaxel más prednisona no mejora la SG en los enfermos con CPM resistente a la castración. La mediana de la supervivencia fue de 21 a 22 meses en los dos grupos; más prolongada, sin embargo, que la referida en el estudio previo TAX327, de 19 meses. La diferencia podría obedecer a que, en la actualidad, la quimioterapia se indica más tempranamente en el curso de la enfermedad. Al igual que en otros trabajos, una limitación importante tuvo que ver con la exclusión de los pacientes con morbilidades subyacentes, muy frecuentes en los sujetos de edad avanzada. Tal como se ha observado con la terapia con otros agentes biológicos, el tratamiento con aflibercept se asoció con mayor toxicidad. Los índices de interrupción del protocolo por efectos adversos fueron más altos en los enfermos que recibieron aflibercept.

Si bien el aflibercept no mejoró la SG, la respuesta tumoral fue más favorable en los enfermos asignados al fármaco; asimismo, la respuesta en términos de los niveles del APE favoreció a la terapia con aflibercept, respecto de placebo.

En los tumores (no sólo el cáncer de próstata) y en sus metástasis, la angiogénesis es fundamental para la supervivencia y la proliferación de las células malignas. Respecto del bevacizumab, el aflibercept bloquea un

mayor número de factores proangiogénicos (VEGF-A, VEGF-B, PDGF1 y PDGF2); la mayor actividad biológica explicaría las ventajas respecto del tamaño de los tumores y de la concentración del APE.

La activación de vías angiogénicas alternativas podría ser causa de resistencia frente al aflibercept, motivo por el cual el tratamiento combinado, por ejemplo, con inhibidores de la tirosinquinasa, podría ser más útil. Nueve estudios en total compararon la quimioterapia estándar con docetaxel más prednisona respecto de ésta más otros agentes biológicos (bevacizumab y aflibercept, entre otros). En ningún caso se comprobaron efectos beneficiosos en la supervivencia, aunque sí un incremento sustancial de la toxicidad. La información en conjunto confirma, entonces, que la terapia estándar para el CPM resistente a la castración aún consiste en la administración de docetaxel más prednisona o prednisolona.



Información adicional en  
www.siicsalud.com/dato/resiic.php/138661

### 3 - La Disección Axilar respecto de la Disección del Ganglio Linfático Centinela en el Cáncer de Mama Micrometastásico

Fayda M, Karanlik H

Istanbul University, Capa, Turquía

[*Axillary versus Sentinel-Lymph-Node Dissection for Micrometastatic Breast Cancer*]

**Lancet Oncology** 14(7):251-252, Jun 2013

*La recomendación de no realizar resección ganglionar axilar en las pacientes con cáncer de mama y ganglio centinela positivo, según los hallazgos del estudio IBCSG 23-01, posiblemente no sea aplicable a todas las enfermas con estas características. Al menos dos grupos brindan argumentos que cuestionan estas conclusiones.*

El estudio de Galimberti y col., *Axillary Dissection versus no Axillary Dissection in Patients with Sentinel-Node Micrometastases* (IBCSG 23-01), confirmó los resultados del estudio Z0011, por cuanto la extirpación de los ganglios axilares en las enfermas con cáncer de mama y micrometástasis en el ganglio centinela podría omitirse, sin que se comprometa la evolución. En ambos trabajos se incluyeron enfermas con cáncer de mama sometidas a cirugía conservadora de la mama; sólo el 9% de las participantes del IBCSG 23-01 fueron sometidas a mastectomía.

En opinión de los Dres. Fayda y Karanlik, del *Department of Radiation Oncology* y del *Department of Surgery* de la *Istanbul University*, de Turquía, la seguridad asociada con la no extirpación de los ganglios axilares en las enfermas en quienes se realiza mastectomía y en quienes se confirman micrometástasis en el ganglio centinela no puede confirmarse.

Por otra parte, el estudio Z0011 tampoco fue útil para conocer los efectos de la radioterapia sobre el control axilar, ya que la dosis en el nivel axilar 1-2 no

pudo alcanzarse, y en el IBCSG 23-01 no se dispuso de información acerca de los detalles de la radioterapia en las mujeres sometidas a mastectomía.

En el ensayo IBCSG 23-01, la frecuencia de neuropatías difirió sustancialmente entre los grupos: 18% en las mujeres con disección ganglionar y 12% en aquellas con biopsia del ganglio centinela; en el mismo orden, el 8% y 3% de las pacientes presentaron neuropatías motoras. El 32% y 29% de las mujeres, respectivamente, recibieron quimioterapia.

En un estudio aleatorizado reciente, el 29% de las enfermas tratadas con paclitaxel presentó algún grado de neuropatía periférica, en tanto que en un trabajo con taxanos, del 13% a 15% de las pacientes tratadas con docetaxel presentaron neurotoxicidad de grado 2 a 4. Cabe destacar que los taxanos se utilizan cada vez más para el tratamiento de las mujeres con cáncer de mama y metástasis ganglionares, de modo tal que es de esperar que la frecuencia de neuropatías se incremente en el futuro cercano. Sin embargo, la quimioterapia asociada con neuropatías, en el IBCSG, no se especificó. Por el momento se desconocen los efectos de las micrometástasis en los ganglios linfáticos sobre la progresión de la enfermedad.

Los Dres. Boyages y Winch del *Macquaire University Cancer Institute*, de Australia, señalan que, según Galimberti y col., la disección ganglionar axilar es innecesaria en algunas mujeres con micrometástasis del ganglio centinela, por ejemplo, en las pacientes que han sido sometidas a mastectomía. La *St Gallen Consensus Conference* estipuló, en 2011, que las micrometástasis del ganglio centinela no deberían representar una indicación para la disección ganglionar, independientemente del tipo de cirugía; no obstante, la recomendación no sería aplicable a todas las enfermas. En primer lugar, afirman los autores, las conclusiones obtenidas a partir de 86 de 931 enfermas (9%) del IBCSG 23-01 sometidas a mastectomía no son suficientes para modificar las recomendaciones vigentes. El efecto inherente a la escasa muestra se refleja incluso mejor en la amplitud del intervalo de confianza del 99% para la supervivencia, luego de la mastectomía, en las enfermas sin extirpación axilar en comparación con aquellas sometidas a la disección ganglionar (*hazard ratio* [HR]: 0.09 a 3.02). Debido a que el margen superior de dicho intervalo superó el límite de no inferioridad del IBCSG 23-01, de 1.25 o inferior, la conclusión de que la resección ganglionar es innecesaria en las mujeres sometidas a mastectomía parece ser inapropiada. Además, en el IBCSG 23-01 se reclutaron enfermas seleccionadas con pronóstico favorable, motivo por el cual las observaciones no serían aplicables a la totalidad de las pacientes.

En segundo lugar, el control locorregional máximo se asocia con menor riesgo de mortalidad por cáncer de mama, aunque el efecto no se observó en el intervalo de 5 años del IBCSG 23-01. En opinión de los autores, las micrometástasis ganglionares sin extirpar se asociarían con efectos biológicamente similares a los de las micrometástasis mamarias. De hecho, en un metanálisis con 10 801 pacientes, la radioterapia de la

mama y de parte o la totalidad del nivel axilar 1 redujo el riesgo absoluto de mortalidad a los 15 años, pero no la mortalidad a los 5 años. En tercer lugar, es común que las recurrencias ganglionares no se produzcan antes de los 5 años; en el ensayo NSABP-B06, con seguimiento a 20 años, el 20% de las recidivas de los ganglios linfáticos posteriores a la lumpectomía y el 24% de las metástasis que surgieron después de la lumpectomía y la radioterapia, se produjeron después de los 5 años. Por lo tanto, a largo plazo, los altos índices de recurrencia ganglionar y de morbilidad física y psicológica en las participantes del IBCSG 23-01 no serían sorprendentes. En cuarto lugar, los autores no avalan la teoría de que en las participantes del IBCSG 23-01 con micrometástasis ganglionares el tratamiento sistémico logre el control locorregional.

Un metanálisis con 23 357 enfermas con ganglio centinela negativo, seguidas en promedio durante 39 meses, avala esta suposición: el tratamiento hormonal y la quimioterapia no afectaron los índices de recurrencia axilar. Más aun, los índices de recidiva axilar fueron 3 veces más altos en las pacientes que no recibieron radioterapia de haz externo (1.2% respecto de 0.4%). Los hallazgos en conjunto sugieren la posibilidad de cáncer residual ganglionar en los dos grupos de pacientes del IBCSG 23-01: en las enfermas sometidas a mastectomía y a tratamiento sistémico solamente, así como también en las pacientes con cirugía conservadora de la mama y radioterapia. Los fenómenos señalados sugieren un riesgo sustancial de recurrencias locorregionales o metástasis, no detectado en el IBCSG 23-01, con una mediana de seguimiento de 5 años, motivo por el cual la aplicación generalizada de las recomendaciones del estudio podría asociarse con consecuencias clínicas y legales de consideración.



Información adicional en  
www.siicsalud.com/dato/resiic.php/138630

#### 4 - Rastreo Prostático Automático y Evaluación del Movimiento en la Terapia de Arco Volumétrico Modulada con un Dispositivo Electrónico de Imágenes Portal

Azcona JD, Li R, Xing L y colaboradores

Stanford University, Stanford, EE.UU.

[Automatic Prostate Tracking and Motion Assessment in Volumetric Modulated Arc Therapy with an Electronic Portal Imaging Device]

International Journal of Radiation Oncology Biology Physics  
86(4):762-768, Jul 2013

*La detección fiducial automática con un dispositivo electrónico de imágenes portal puede ser un enfoque seguro, económico y eficiente para la radioterapia de la próstata guiada por imágenes en tiempo real.*

Los tratamientos con escalonamiento de la dosis de radiación, gracias a las técnicas de radioterapia moderna, como la radioterapia de intensidad modulada (RTIM) y la terapia de arco volumétrico modulado

(TAVM), pueden ser beneficiosos en los pacientes con cáncer de próstata. Para asegurar que el objetivo de la radiación es suficiente para lograr la cobertura total del tumor es necesaria la guía por imágenes, mientras se reducen los márgenes tumorales y se preservan los tejidos sanos. En los programas de radioterapia guiados por imágenes es importante considerar la reproducibilidad entre los pacientes de las diferentes fracciones para controlar el movimiento interfacción de la próstata y el movimiento de una única fracción. Los autores utilizaron un acelerador lineal convencional e imágenes con megavoltaje (MV) adquiridas por un dispositivo electrónico de imágenes portal (DEIP) para evaluar el movimiento de la próstata durante los tratamientos de TAVM.

Este trabajo describe la implementación clínica del rastreo de movimiento de la próstata y la reconstrucción de la trayectoria tridimensional (3D) basadas solamente en las imágenes con MV durante la TAVM. Se presentaron los datos medidos del movimiento de la próstata durante el tratamiento, analizados retrospectivamente con un algoritmo de detección fiducial automático. La técnica propuesta tiene la ventaja de que puede implementarse rápidamente con los equipos disponibles en la actualidad en los aceleradores lineales modernos. La TAVM permite una radiación continua y es esperable la optimización del blanco cuando se rastrea el tumor durante el tratamiento. Los tiempos de tratamiento son más cortos, con menor probabilidad de movimiento.

#### Materiales y métodos

Diez pacientes con cáncer de próstata localmente avanzado fueron sometidos a radioterapia con intención curativa con TAVM. El acelerador lineal se equipó con un DEIP, que permite obtener imágenes con MV durante el tratamiento a una tasa de aproximadamente 5 cuadros por segundo y una resolución de 0.392 mm por píxel. Posteriormente, se utilizaron diversas herramientas de *software* para obtener las imágenes en su resolución original para el análisis subsecuente. En todos los pacientes se implantaron 3 marcadores fiduciales en la próstata. El plan de tratamiento consistió en 2 arcos modulados volumétricos, cada uno liberado en aproximadamente 60 segundos.

En 4 participantes se obtuvieron imágenes con MV semanalmente y en los restantes entre 1 y 4 grupos de imágenes en diferentes días. Se elaboró un algoritmo de detección fiducial automático que detectó las posiciones fiduciales en las imágenes con MV. Para tal fin se utilizó un modelo de predicción para la posición fiducial esperada en una imagen basado en sus detecciones previas en el mismo arco durante esa fracción del tratamiento. El algoritmo pudo detectar satisfactoriamente los marcadores fiduciales en más del 90% de las imágenes con MV obtenidas durante la TAVM. El promedio de error en la detección fue inferior a 1 mm.

La evaluación del movimiento mediante la fracción total del tratamiento varió según el número de imágenes en los cuales se detectaron los marcadores

fiduciaros. Se derivaron las trayectorias de movimiento de la próstata sobre la base de la detección de la posición de los marcadores fiduciaros. En los 4 pacientes en los cuales las imágenes con MV se obtuvieron semanalmente, se calculó la media del desplazamiento absoluto en cada fracción, su desviación estándar y se evaluó la reproducibilidad del error en las diferentes fracciones. Por último, se identificaron diversos patrones de trayectoria mediante el análisis de los datos disponibles para el desplazamiento en cada fracción y arco. Además, se determinó el porcentaje del tiempo de rastreo en el cual el desplazamiento superó los 3 mm y los 5 mm para cada paciente.

## Resultados

La media del desplazamiento y la desviación estándar del movimiento intrafracción fue generalmente inferior a  $2 \pm 2$  mm en cada una de las direcciones espaciales, aunque cuando se combinó para calcular el desplazamiento 3D hubo mayor probabilidad de que fuese superior a este valor. El movimiento de la próstata varió sustancialmente entre los diferentes individuos. Se identificaron diversos patrones de movimiento que mostraron la imprevisibilidad. El movimiento de la próstata dependió de cada paciente y para cada individuo fue diferente entre las distintas fracciones. En los 4 pacientes en los cuales las imágenes con MV se obtuvieron semanalmente, la media del desplazamiento fue reproducible para las fracciones tomadas a lo largo del tratamiento con una desviación estándar inferior a 1 mm, pero este valor fue superior a 2 mm en 3 casos; todos ellos fueron tratamientos rápidos (aproximadamente 2 minutos de duración).

El porcentaje de tiempo de tratamiento en el cual la próstata se desplazó más de 3 mm y 5 mm de su posición planificada en al menos una dirección espacial varió entre los diferentes pacientes (de 0.1% a 32.1% para los desplazamientos de 3 mm y entre 0% a 24.1% para los desplazamientos de 5 mm). En algunos casos, el porcentaje de tiempo del tratamiento en el cual la próstata se desplazó más de 5 mm de la posición planificada en al menos una dirección espacial fue del 10% o más. El objetivo de la radiación varió sustancialmente entre los diferentes individuos y los márgenes necesarios para asegurar un procedimiento de radiación prostática seguro dependen de cada paciente.

## Discusión y conclusión

Los autores señalan que se espera que la técnica TAVM, que es más rápida que la RTIM convencional, limite el movimiento de la próstata debido a que la probabilidad de desplazamiento de este órgano disminuye con la reducción del tiempo de tratamiento. En esta investigación se identificaron diferentes trayectorias para distintas fracciones de tratamiento, incluso en un mismo paciente. Se caracterizó la media del movimiento intrafracción para los pacientes evaluados y la cantidad de tiempo en que el desplazamiento fue superior a 3 mm y 5 mm. Hubo diversidad entre los participantes y llegó a ser superior

a 2 mm y, en algunos casos, la próstata se movió en más de 5 mm en cualquiera de las direcciones por casi el 10% del tiempo evaluado. Estos hallazgos destacan la necesidad de implementar una estrategia guiada por imágenes en tiempo real para incrementar la dosis prescrita, reducir los márgenes tumorales y permitir el escalonamiento de las dosis.

Estos resultados también indicaron que los márgenes terapéuticos deben ser individualizados y dependen de cada persona, a fin de maximizar los beneficios de las distribuciones de dosis en la TAVM. La detección fiducial con MV puede ser la base para la guía tumoral en tiempo real y este trabajo demostró su aplicabilidad mediante la utilización de las capacidades disponibles en los aceleradores lineales actuales.

En conclusión, es factible la evaluación del movimiento intrafracción de la próstata con las imágenes con MV durante la TAVM. En general, el movimiento de la próstata tiende a ser al azar, sin un patrón fijo, por lo cual se necesita la monitorización en tiempo real del movimiento de la próstata intrafraccional aun con la terapia de arco rotacional con un esquema de fracción convencional. A fin de documentar y verificar la posición objetivo durante la RTIM o la terapia de arco es necesaria la monitorización en tiempo real de la posición de la próstata y esto debe ser parte integral de los sistemas modernos de radioterapia. Los pacientes con cáncer de próstata se beneficiarán con la implementación de las guías por imágenes que permiten la disminución de los márgenes y el escalonamiento de las dosis. La detección fiducial automática con DEIP puede ser un enfoque seguro, económico y eficiente para la radioterapia de la próstata guiada por imágenes en tiempo real.



Información adicional en  
[www.siicsalud.com/data/resiic.php/138666](http://www.siicsalud.com/data/resiic.php/138666)

## 5 - Nuevo Método para Predecir la Toxicidad Genitourinaria Tardía luego de la Radioterapia Prostática y la Necesidad para Restricciones en la Dosis Adaptadas al Riesgo Basadas en la Edad

Ahmed AA, Egleston B, Buyyounouski MK y colaboradores

Temple University School of Medicine, Filadelfia, EE.UU. y otros centros participantes

[A Novel Method for Predicting Late Genitourinary Toxicity After Prostate Radiation Therapy and the Need for Age-Based Risk-Adapted Dose Constraints]

International Journal of Radiation Oncology Biology Physics  
86(4):709-715, Jul 2013

*El método del área bajo la curva del histograma basado en los volúmenes de la pared vesical es promisorio para predecir la toxicidad genitourinaria tardía. La edad por encima de los 68 años se asoció independientemente con toxicidad genitourinaria tardía de grado 2 o mayor.*

La aparición de la radioterapia de intensidad modulada (RTIM) mejoró la conformalidad en

comparación con la radioterapia conformal tridimensional (RTC3D). La mayor conformalidad permite asegurar la liberación de una dosis adecuada de radiación en la próstata mientras se limita la dosis a las estructuras sanas, con el objetivo de minimizar la toxicidad. Sin embargo, a diferencia de lo que ocurre en el cáncer de recto, no hay criterios bien establecidos de histogramas dosis-volumen (HDV) que limiten el riesgo de toxicidad genitourinaria con la radioterapia prostática. La toxicidad genitourinaria no siempre aparece inmediatamente después de finalizada la radioterapia, sino que frecuentemente se produce luego de 2 años o más y las tasas aumentan con el tiempo.

El objetivo de esta investigación fue determinar qué características de los HDV y los histogramas dosis-pared (HDP) de la vejiga se correlacionan con la toxicidad genitourinaria tardía en los pacientes con cáncer de próstata tratados con RTC3D. Además, se presenta un análisis del área bajo la curva del histograma (ABCH).

## Materiales y métodos

Se analizaron los datos de 503 pacientes con adenocarcinoma de próstata en estadios T1-T4N0/XM0 tratados con RTC3D solamente, sin privación androgénica, en el *Fox Chase Cancer Center*, entre 1993 y 2000. Los participantes recibieron 46 Gy a 50 Gy en un campo pelviano pequeño, seguido por un refuerzo conformacional a la próstata y las vesículas seminales en fracciones de 2 Gy. La vejiga se contorneó con dos métodos diferentes: por un lado, toda la vejiga y su contenido y, por el otro, sólo la pared vesical. El grosor de la pared vesical fue inversamente proporcional al volumen vesical total evaluado tomográficamente y varió entre 3 mm y 5 mm.

Tanto la mediana como la media de la edad de los pacientes fueron de 68 años; la mayoría de los participantes (62%) tenía un puntaje de Gleason de entre 2 y 6 y un nivel de antígeno prostático específico inferior a 10 ng/ml (54%). Las comorbilidades incluidas en el análisis de regresión fueron la resección transuretral de la próstata (12%), la hipertensión (48%), la enfermedad cardíaca (33%) y el accidente cerebrovascular (5%). Los síntomas urinarios antes del tratamiento se clasificaron como presentes o ausentes. En total, 325 pacientes (65%) informaron uno o más síntomas urinarios antes del tratamiento, tales como síntomas miccionales obstructivos (86%), disuria (3%), obstrucción completa (3%), infección urinaria (6%) y hematuria (9%).

La toxicidad gastrointestinal y genitourinaria tardía se registró en cada consulta de seguimiento mediante los criterios de *Radiation Therapy Oncology Group* y *Late Effects Normal Tissue (LENT) Task Force*. Los criterios principales de valoración fueron la toxicidad genitourinaria de grado 2 o más a los 3 meses o más luego de finalizada la radioterapia.

Los registros de dosis-volumen consistieron en las dosis administradas con respecto a los porcentajes de volúmenes vesicales en incrementos del 5%. Para adaptarse a los estándares bibliográficos (HDV estándar), los datos se interpolaron con el porcentaje de volumen que recibió la dosis de interés. Para calcular el área bajo la curva para cada paciente se utilizó el método trapezoidal de aproximación después de la interpolación.

Las asociaciones entre los diversos parámetros y la toxicidad genitourinaria tardía de grado 2 o más se estimaron con el modelo de regresión de Cox, con los intervalos de confianza del 95%. Se calculó la estimación de probabilidad de concordancia (EPC) para evaluar la capacidad de discriminación del modelo. Por último, se realizaron análisis separados sobre la base de la media de la edad (hasta 68 años contra más de 68 años) y los datos sobre el tipo de contorneado (vejiga total contra pared vesical).

## Resultados

La mediana del seguimiento fue de 72 meses (3.5 a 137 meses). El número de eventos de toxicidad genitourinaria tardía de grado 2 o más fue de 30/263 (11.4%) en el grupo de hasta 68 años y de 26/240 (10.8%) en el grupo de más de 68 años.

La edad, los síntomas urinarios antes del tratamiento, la media de la dosis a la pared vesical y el ABCH fueron significativos en el análisis multivariado de regresión de los datos de la pared vesical. El análisis de regresión multivariado de los datos de la vejiga total mostró datos similares, excepto con respecto a los síntomas urinarios antes del tratamiento, que no fueron significativos.

Para los pacientes de 68 años o menos, los valores de EPC fueron inferiores a 0.7, mientras que en los de mayor edad, los valores de EPC fueron superiores al estándar de 0.7. Para el grupo de mayor edad, los valores de EPC de la pared vesical fueron superiores a los valores de la vejiga completa. Los valores más altos de ABCH se asociaron con mayores tasas de toxicidad en ambos grupos etarios. El grupo que presentó la mayor tasa de toxicidad fue el de más de 68 años con mayor ABCH.

En muchos pacientes, la toxicidad genitourinaria tuvo un período de latencia muy prolongado antes de la aparición de las manifestaciones clínicas. Aproximadamente el 27% de los enfermos presentó toxicidad genitourinaria tardía dentro del año de la radioterapia, alrededor del 41% la presentó a los 2 años, el 73% mostró toxicidad a los 5 años y todos los participantes la manifestaron dentro de los 10.2 años (122 meses).

## Discusión y conclusión

Comentan los autores que los resultados del presente estudio mostraron cuatro hallazgos principales. En primer lugar, el método que utilizó los datos de la pared vesical fue superior al que se basó en la vejiga completa y su contenido. En segundo lugar, el método de ABCH para el HDV y el HDP es promisorio y requiere la realización de ensayos que

confirman estos hallazgos. En tercer lugar, la edad del paciente fue un factor predictivo de toxicidad genitourinaria tardía de grado 2 o más. Los pacientes de mayor edad deben ser considerados como un subgrupo único por los médicos y los investigadores. Por último, el seguimiento adecuado es crucial para evaluar los efectos de la dosimetría de la RTIM sobre la toxicidad genitourinaria.

Para extraer conclusiones adecuadas y elaborar normas, el objetivo de los investigadores debe ser el establecimiento de un seguimiento promedio de por lo menos 5 años. El pronóstico a largo plazo de las personas con cáncer de próstata sometidas a radioterapia es bueno y la predicción de la toxicidad genitourinaria tardía es importante para optimizar la calidad de vida.

En conclusión, en más de 500 pacientes, con una mediana de seguimiento de aproximadamente 6 años, el método del ABCH basado en los volúmenes de la pared vesical es promisorio para predecir la toxicidad genitourinaria tardía. La edad mayor de 68 años se asoció independientemente con toxicidad genitourinaria tardía de grado 2 o más. Esto indica que deben determinarse restricciones en las dosis de radiación adaptadas al riesgo sobre la base de la edad. Es necesaria la realización de investigaciones futuras para identificar un algoritmo de puntuación simplificado para estimar la probabilidad de toxicidad genitourinaria en las personas mayores, con el fin de sopesar los riesgos y beneficios del tratamiento.



Información adicional en  
www.siicsalud.com/dato/resiic.php/138665

## 6 - Lumpectomía más Tamoxifeno en Combinación con Radioterapia o sin Ella en Mujeres de 70 Años o más con Cáncer de Mama Temprano: Seguimiento a Largo Plazo del CALGB 9343

Hughes K, Schnaper L, Wood W y colaboradores

Harvard Medical School, Boston, EE.UU.

[Lumpectomy plus Tamoxifen with or without Irradiation in Women Age 70 Years or Older with Early Breast Cancer: Long-Term Follow-Up of CALGB 9343]

Journal of Clinical Oncology 31(19):2382-2387, Jul 2013

*En las pacientes de 70 años o más con cáncer de mama en estadio I, con expresión de receptores para estrógenos, sometidas a lumpectomía y terapia con tamoxifeno, la radioterapia no se asocia con beneficios adicionales en términos de la supervivencia general, el intervalo hasta la aparición de metástasis a distancia o la preservación de la mama a largo plazo.*

En las pacientes con cáncer de mama, sometidas a cirugía conservadora de la mama, la radioterapia (RT) posquirúrgica disminuye el riesgo de recurrencia mamaria ipsilateral (RMI). Sin embargo, algunos estudios han sugerido que en algunas enfermas, por ejemplo en las mujeres de edad avanzada con tumores pequeños que expresan receptores para los estrógenos

(RE), la RT no se asociaría con beneficios particulares. El objetivo del estudio del *Cancer and Leukemia Group B* (CALGB) 9343 fue comparar la eficacia del tratamiento aislado con tamoxifeno (T), respecto de tamoxifeno más RT (T-RT), en mujeres de edad avanzada con cáncer de mama en estadio I, RE+.

Luego de una mediana de seguimiento de 5 años, la incidencia de RMI o de recidiva ganglionar regional fue del 4% en las pacientes del grupo T y del 1% en las enfermas del grupo T-RT; sin embargo, no se registraron diferencias entre los grupos en la supervivencia, el intervalo hasta la aparición de metástasis a distancia o el índice final de preservación de la mama. Debido a que el beneficio podría no persistir a largo plazo, en esta ocasión, los autores comunican los resultados del seguimiento prolongado de las pacientes del CALGB 9343.

### Pacientes y métodos

El CALGB 9343 se diseñó en cooperación con el *Eastern Cooperative Oncology Group* (ECOG) y el *Radiation Therapy Oncology Group* (RTOG). En el estudio se incluyeron mujeres de 70 años o más con cáncer de mama en estadio I, RE+; las enfermas no debían presentar compromiso axilar.

Al momento del reclutamiento, las participantes fueron asignadas a la terapia con T o con T-RT; en la asignación se tuvieron en cuenta la edad (por debajo de los 75 años respecto de 75 años o más) y la disección ganglionar. Las pacientes fueron controladas cada 4 meses, durante 5 años y, luego, en forma anual. Todas las enfermas fueron sometidas a lumpectomía con márgenes negativos; la extirpación de los ganglios linfáticos axilares quedó a criterio de los profesionales. La RT consistió en la irradiación total de la mama. Las pacientes recibieron 20 mg diarios de tamoxifeno durante 5 años. Los criterios principales de valoración fueron el intervalo hasta la recurrencia locorregional, los índices de mastectomía por recidivas, la supervivencia específica, el intervalo hasta la aparición de metástasis a distancia y la supervivencia global (SG). Las recurrencias regionales fueron las que aparecieron en la región supraclavicular, infraclavicular o en los ganglios linfáticos homolaterales. La evolución cosmética y los efectos adversos (dolor mamario y cambios en la piel) fueron criterios secundarios de evaluación. La supervivencia actuarial se estimó a partir de los datos de la *US Social Security Administration*, para mujeres de la misma edad de la población general. Mediante modelos de regresión se estimaron los *hazard ratios* (HR) de los parámetros evolutivos; el tiempo hasta los eventos se estimó con curvas de Kaplan-Meier.

### Resultados

El estudio fue iniciado por el CALGB en 1994 y por el RTOG y el ECOG en 1996; el reclutamiento finalizó en 1999, con la inclusión de 647 mujeres en total. Los análisis estadísticos se realizaron en la población por intención de tratar modificada, es decir en las 636 pacientes que iniciaron el protocolo (317

pacientes del grupo T-RT y 319 mujeres del grupo T). Las características basales fueron semejantes en los dos grupos de terapia. Hacia enero de 2011, la mediana del seguimiento fue de 12.6 años (máximo de 16.5 años). El 53% de las pacientes tratadas (n = 335) sobrevivió al menos 10 años; 227 de ellas permanecían vivas al momento del presente estudio.

Respecto de las enfermas asignadas a T, las pacientes tratadas con T-RT presentaron un intervalo significativamente más prolongado hasta la recurrencia locorregional (HR observado de 0.18; intervalo de confianza [IC] 95%: 0.07 a 0.42;  $p < 0.001$ ). A los 10 años, el 90% de las enfermas del grupo T y el 98% de las mujeres del grupo T-RT estaban libres de recidivas regionales.

Treinta y dos mujeres del grupo T presentaron recurrencias locorregionales: 20 pacientes sólo tuvieron RMI, 6 presentaron RMI y metástasis a distancia, 5 tuvieron únicamente recidiva axilar y la última mujer presentó RMI y recidiva axilar. Seis pacientes del grupo T-RT presentaron RMI. A los 10 años, el 91% de las enfermas del grupo T (IC 95%: 87% a 94%), en comparación con el 98% (IC 95%: 96% a 99%) de las pacientes del grupo T-RT, estaban libres de recurrencias locales.

No se registraron recidivas ganglionares en las 244 mujeres sometidas a resección ganglionar axilar. Entre las pacientes en quienes no se realizó disección ganglionar axilar no se observaron recurrencias en el grupo T-RT, pero ocurrieron 6 recidivas en el grupo T.

Seis pacientes del grupo T-RT y 27 enfermas del grupo T tuvieron RMI; 4 y 10 mujeres, en el mismo orden, fueron sometidas a mastectomía. En una enferma del grupo T-RT se realizó lumpectomía sin RT; 13 mujeres del grupo T fueron sometidas a lumpectomía (en 4 sin RT y en 8 con RT; en el último caso no se dispuso de información).

El intervalo hasta la mastectomía fue similar en los dos grupos (HR observado de 0.50; IC 95%: 0.17 a 1.48;  $p = 0.17$ ). La probabilidad de falta de necesidad de mastectomía a los 10 años fue del 98% en el grupo T-RT y del 96% en el grupo T.

El intervalo hasta la aparición de metástasis a distancia fue semejante en los dos grupos; se produjeron recaídas a distancia en 21 mujeres del grupo T-RT y en 16 pacientes del grupo T (13 y 8 enfermas, respectivamente, fallecieron como consecuencia del cáncer de mama). La probabilidad a los 10 años de ausencia de metástasis a distancia fue del 95% (IC 95%: 92% a 97%) en el grupo T-RT, en comparación con el 95% en el grupo de T (IC 95%: 91% a 97%; HR observado = 1.20; IC 95%: 0.63 a 2.32).

Se produjeron 334 fallecimientos: 166 en el grupo T-RT y 168 en el grupo T (HR = 0.95; IC 95%: 0.77 a 1.18). La SG estimada a los 10 años fue del 67% (IC 95%: 62% a 72%) y del 66% (IC 95%: 61% a 71%), respectivamente. Sólo el 6.3% de los decesos

fue atribuible al cáncer de mama: 13 en el grupo T-RT y 8 en el grupo T (HR = 1.55; IC 95%: 0.64 a 3.74). La supervivencia específica estimada a los 10 años fue del 97% y el 98%, respectivamente.

## Discusión

Luego de una mediana de seguimiento de 12.6 años, los resultados del presente estudio indican que las incidencias a los 10 años de recurrencia locorregional y de RMI son 8% y 7% más bajas en las mujeres de edad avanzada con cáncer de mama en estadio precoz, sometidas a lumpectomía y a tratamiento con tamoxifeno más RT, en comparación con las enfermas tratadas con tamoxifeno, sin RT. Sin embargo, la RT no parece asociarse con beneficios particulares, en términos de la SG, la supervivencia libre de metástasis a distancia o la probabilidad de preservación de la mama a largo plazo. Sólo 21 de las 636 mujeres evaluadas (3%) fallecieron como consecuencia del cáncer de mama, en comparación con 313 (49%) pacientes que murieron por otros motivos.

Desde la década de 1980, los tratamientos destinados a la preservación de la mama han sido cada vez más frecuentes. Diversos estudios aleatorizados compararon la eficacia del tamoxifeno, respecto del tamoxifeno más RT, luego de la lumpectomía. En todos ellos se trabajó con la hipótesis de que las mujeres con cáncer de mama con riesgo bajo de recidivas podrían beneficiarse con terapias menos intensivas. La edad avanzada, los tumores pequeños y las lesiones asociadas con factores de pronóstico favorable fueron los parámetros considerados en este contexto.

El CALGB 9343, sin embargo, difirió del resto de los estudios en términos de los criterios de inclusión tenidos en cuenta. Por ejemplo, en el *National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project (NSABP) B21* se incluyeron mujeres con tumores de 1 cm o menos y más jóvenes quienes fueron asignadas a tres ramas de terapia: tamoxifeno, tamoxifeno más RT y RT más placebo. En el *Austrian Breast and Colorectal Cancer Study*, las participantes de 66 años en promedio, con tumores de menos de 3 cm, fueron tratadas con tamoxifeno o anastrozol. En el *German Breast Cancer Group Trial* se evaluaron mujeres de más de 45 años; el estudio tuvo un diseño factorial de 2 x 2 en el cual se comparó la RT respecto de ausencia de RT y el tamoxifeno respecto de placebo. El *British Association of Surgical Oncology (BASO) II* tuvo un diseño similar, mientras que en el estudio de Tinterri y colaboradores se incluyeron pacientes de 55 y 75 años asignadas o no a RT, ocasionalmente en combinación con tratamiento sistémico. A pesar de las diferencias señaladas, ningún trabajo demostró diferencias importantes en la SG o en la supervivencia libre de metástasis a distancia en relación con la RT; sin embargo, en todos, la RT redujo el riesgo de RMI.

En el diseño del CALGB se tuvieron en cuenta algunas premisas. Se acepta que la RT adyuvante después de la cirugía conservadora de la mama no

Amplíe el contenido  
del ejemplar impreso.

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



Ingrese a

[www.siicsalud.com/main/trabajosdistinguidos.php](http://www.siicsalud.com/main/trabajosdistinguidos.php)

Consulte los números anteriores en

[www.trabajosdistinguidos.com](http://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

modifica la supervivencia; además las mujeres de edad avanzada tienen menos riesgo de presentar recurrencias locales. La terapia adyuvante con tamoxifeno después de la cirugía conservadora de la mama reduce el riesgo de recurrencias mamarias y, de hecho, las pacientes de edad avanzada suelen presentar tumores con fuerte expresión de receptores hormonales. Las enfermas que presentan recurrencias locales pueden, a su vez, ser tratadas con lumpectomía o con lumpectomía más RT. En el presente estudio no se observaron diferencias entre los grupos en los índices de preservación de las mamas. El beneficio asociado con el tamoxifeno ocurrió, incluso, en las enfermas que no pudieron completar la terapia durante 5 años.

En conclusión, los resultados a largo plazo del CALGB 9343 confirman que la RT no se asocia con beneficios adicionales, en términos de la supervivencia global, del intervalo hasta la aparición de metástasis a distancia o de la preservación definitiva de la mama, respecto de los que se logran con la lumpectomía y la terapia con tamoxifeno, en las enfermas de 70 años o más con cáncer de mama en estadio I, RE+. Sin embargo, el tratamiento combinado sería algo superior en eficacia en términos del riesgo de RMI.



Información adicional en [www.siicsalud.com/dato/resiic.php/138625](http://www.siicsalud.com/dato/resiic.php/138625)

## 7 - Existen Diferencias Geográficas Relacionadas con el Tratamiento y la Evolución de los Pacientes con Carcinoma Gástrico

Kim R, Tan A, Choi M, El-Rayes BF

H. Lee Moffitt Cancer Center & Research Institute, Tampa, EE.UU.

[*Geographic Difference in Approach to Advanced Gastric Cancer: Is There a Standard Approach?*]

**Critical Reviews in Oncology Hematology** 88(2):416-426, Nov 2013

*El tratamiento administrado a los pacientes con carcinoma gástrico avanzado varía según la región geográfica considerada, aunque la combinación de 5 fluorouracilo y un análogo del platino es el esquema más utilizado. La evolución y la supervivencia de estos pacientes también difieren entre las poblaciones orientales y occidentales. Esto se vincularía con cuestiones biológicas, clínicas y terapéuticas.*

Según lo estimado, el carcinoma gástrico es la segunda causa de muerte por cáncer en todo el mundo. En general, los pacientes reciben el diagnóstico en estadios avanzados de la enfermedad debido a la ausencia de programas de vigilancia en la mayoría de los países, excepto en Corea y Japón. Las recaídas

son frecuentes luego del tratamiento quirúrgico. En pacientes con enfermedad avanzada, el tratamiento principal es la quimioterapia paliativa. No obstante, hasta el momento no existe un consenso generalizado sobre el tratamiento de los pacientes con carcinoma gástrico avanzado (CGA). La supervivencia de los pacientes con CGA difiere entre las poblaciones orientales y occidentales. Esto se vincularía con cuestiones biológicas, clínicas y terapéuticas.

El presente estudio se llevó a cabo con el objetivo de evaluar los esquemas de quimioterapia de primera y segunda línea y los biomarcadores predictivos empleados a la hora de tratar a los pacientes con CGA en diferentes regiones geográficas.

### Evolución de los pacientes en Asia y Occidente

Existen diferencias de evolución de los pacientes con carcinoma gástrico residentes en países occidentales o asiáticos. En el caso del carcinoma gástrico temprano, la evolución posquirúrgica de los pacientes asiáticos es mejor, en comparación con la evolución de los pacientes que residen en países occidentales. En coincidencia, los pacientes occidentales presentan una histología más difusa y una localización tumoral más proximal, características que empeoran el pronóstico. Además, el tratamiento de los pacientes con carcinoma gástrico temprano que residen en Japón incluye una resección más amplia de ganglios linfáticos en comparación con el tratamiento de los pacientes occidentales. A lo antedicho se suman factores como la predisposición corporal y la habilidad del profesional, que también pueden contribuir con las diferencias de evolución clínica mencionadas. Es necesario contar con más información al respecto.

### Quimioterapia de primera línea para los pacientes con carcinoma gástrico avanzado

La mayoría de los esquemas quimioterapéuticos empleados en países orientales y occidentales para el tratamiento de los pacientes con CGA incluyen la combinación de platino y fluoropirimidina. De acuerdo con los resultados de un estudio realizado por el *Japanese Clinical Oncology Group* (JCOG), el S1, una fluoropirimidina oral, no es inferior en comparación con el 5-fluorouracilo (5FU) o la combinación de irinotecán y cisplatino. De hecho, la administración de S1 constituye el tratamiento estándar de los pacientes con carcinoma gástrico metastásico en Japón, debido a que su empleo por vía oral se asocia con un nivel adecuado de eficacia y no genera una toxicidad excesiva. Asimismo, los esquemas quimioterapéuticos alternativos empleados en pacientes con CGA en Japón incluyen el S1 como pilar del tratamiento. Los resultados del estudio *S-1 Plus Cisplatin vs S-1 InRCT in the Treatment for Stomach Cancer* (SPIRITS) indicaron una supervivencia media y libre de enfermedad significativamente menor entre los pacientes tratados con S1 y cisplatino, en comparación con los que recibieron solamente S1. Además, el tratamiento combinado provocó más eventos adversos graves. La superioridad de la monoterapia con S1 en comparación con la combinación de S1 y docetaxel



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

no arrojó ventajas para el tratamiento combinado al considerar el objetivo de supervivencia. La combinación de S1 y oxaliplatino podría ser beneficiosa al permitir una supervivencia media de 16.5 meses. De todos modos, es necesario contar con estudios adicionales en fase III que permitan evaluar los resultados terapéuticos con mayor profundidad. En coincidencia con los resultados del estudio SPIRITS, la quimioterapia de primera línea empleada en Japón para los pacientes con CGA es la combinación de S1 y cisplatino. La utilización de S1 no se encuentra aprobada en Norteamérica, en tanto que la droga se encuentra disponible en Corea, Singapur, Taiwán, Filipinas y China.

El esquema terapéutico de referencia para los pacientes con CGA empleado en Europa incluye la combinación de epirrubicina, cisplatino y 5FU (ECF). En un estudio se halló equivalencia entre el tratamiento con ECF y la administración de mitomicina, cisplatino y 5FU (MCF) en términos de índice de respuesta, progresión libre de enfermedad y supervivencia general. No obstante, la calidad de vida fue superior entre los pacientes tratados con ECF. En consecuencia, dicho régimen fue recomendado como opción de referencia para los pacientes con carcinoma esofagogástrico avanzado. Otros autores evaluaron la posibilidad de reemplazo de 5FU y cisplatino por capecitabina y oxaliplatino, respectivamente, en el contexto del tratamiento con ECF. No se hallaron diferencias entre los esquemas administrados en términos de índice de respuesta y progresión libre de enfermedad. El oxaliplatino fue mejor tolerado que el cisplatino, aunque provocó más casos de diarrea y neuropatía. De todos modos, la toxicidad del 5FU y la capecitabina fue similar en líneas generales. Tampoco se hallaron diferencias significativas de eficacia entre el tratamiento con 5FU, leucovorina y oxaliplatino (FLO) o la combinación de 5FU y cisplatino (FLP), aunque el primer esquema fue mejor tolerado. Debe considerarse que los ancianos presentan un nivel mayor de vulnerabilidad ante la administración de esquemas terapéuticos que incluyen cisplatino. La *European Society for Medical Oncology* (ESMO) recomienda reemplazar el 5FU por capecitabina y el cisplatino por oxaliplatino en pacientes con CGA. Por último, en diferentes países europeos se agregan taxanos al tratamiento con cisplatino y fluoropirimidina.

El esquema terapéutico más utilizado en los Estados Unidos incluye la combinación de cisplatino y fluoropirimidina. Los taxanos son los agentes empleados con mayor frecuencia como tercera droga. El esquema que incluye docitaxel, cisplatino y 5FU (DCF) se asoció con un nivel elevado de toxicidad y con un beneficio limitado en términos de supervivencia, lo cual resultó en un nivel bajo de aceptación. Como ya se mencionó, el tratamiento con S1 no se encuentra aprobado en los Estados Unidos. No obstante, la Comisión Europea aprobó su empleo debido a los beneficios y al perfil aceptable de tolerabilidad del tratamiento combinado con S1. En un estudio se informaron resultados promisorios ante la combinación de carboplatino y paclitaxel. Si bien el tratamiento combinado con

5FU, irinotecán y oxaliplatino se asoció con índices de respuesta elevados, la toxicidad de dicho esquema limitó su empleo.

De acuerdo con los datos disponibles, el tratamiento estándar empleado en la actualidad para los pacientes con CGA incluye la combinación de una fluoropirimidina y un platino. En algunas regiones como Reino Unido o Australia se agrega un tercer agente como una antraciclina, en tanto que en Estados Unidos y Europa generalmente se agrega docetaxel. En Asia se prefiere la combinación de dos drogas, una de las cuales debe ser S1. En un estudio reciente se demostró la utilidad del tratamiento molecular de los pacientes con carcinoma gástrico metastásico. Por ejemplo, la administración de trastuzumab y 5FU o capecitabina y cisplatino en pacientes con sobreexpresión de Her2 aumentó el índice de respuesta y la supervivencia media general sin incrementar la toxicidad, en comparación con lo observado al emplear quimioterapia. El cáncer gástrico Her2 positivo es más frecuente en China y Japón, donde la determinación de dicha proteína es obligatoria y la positividad del marcador indica la necesidad de agregar trastuzumab al esquema quimioterapéutico. También se informaron diferencias regionales de tolerabilidad a la fluoropirimidina. Por ejemplo, los pacientes estadounidenses presentaron un nivel mayor de neutropenia y toxicidad gastrointestinal al recibir dicha droga en comparación con los pacientes no estadounidenses. Esto se vincularía con el nivel de folatos de la dieta. En pacientes caucásicos con carcinoma gástrico se observó un nivel mayor de toxicidad ante la administración de S1 en comparación con lo observado en la población asiática, posiblemente debido a polimorfismos del gen CYP2A6 que afectan la conversión de S1 en 5FU.

Otros autores demostraron la efectividad superior de S1 en pacientes con carcinoma gástrico difuso, cuyo nivel de expresión de dihidropirimidina deshidrogenasa (DPD) es elevado, en comparación con lo observado en presencia de carcinoma intestinal. Esta enzima cataboliza hasta el 90% del 5FU. Dado que el S1 contiene un inhibidor reversible de la DPD denominado 5 cloro-2,4 dihidroxipiridina (CDHP), dicha droga sería más efectiva que el 5FU en pacientes con carcinoma gástrico difuso, el cáncer gástrico más frecuente en Occidente.

### Quimioterapia de segunda línea

Se estima que el 20% al 50% de los pacientes con CGA requieren quimioterapia de segunda línea. Los resultados de este abordaje son moderados y hasta el momento no se demostró la superioridad de un esquema en comparación con otro. Los índices de respuesta varían entre el 3% y el 30% y la supervivencia estimada es de 5 a 8 meses. De todos modos, la información disponible indica que la quimioterapia de segunda línea puede considerarse un abordaje estándar que permite aumentar la supervivencia de los pacientes.

No existen diferencias significativas entre las regiones geográficas en cuanto a las características

de la quimioterapia de segunda línea. En la mayoría de los casos se administra irinotecán o taxanos según las drogas empleadas como agentes de primera línea. No es posible definir la superioridad del tratamiento combinado en comparación con la administración de una sola droga.

Si bien no se hallaron diferencias significativas entre las regiones en cuanto al tipo de quimioterapia de segunda línea empleada en pacientes con CGA, el patrón de tratamiento es heterogéneo. En Asia se observa una proporción más elevada de pacientes que reciben quimioterapia de segunda línea en comparación con los Estados Unidos y Europa. Esto coincide con la supervivencia más prolongada de los pacientes hallada en estudios en fase III realizados en Asia, en comparación con lo observado en países occidentales. Es necesario contar con más estudios con el fin de evaluar la utilidad del tratamiento con agentes más específicos de acuerdo con las características del tumor. La secuenciación de la quimioterapia sería importante para mejorar la evolución de los pacientes.

### Biomarcadores

Hasta el momento no se cuenta con información concluyente sobre la existencia de diferencias entre las poblaciones de Oriente y Occidente en cuanto a las características genéticas de los tumores gástricos. Dicha información permitiría personalizar el tratamiento para cada paciente según la heterogeneidad del carcinoma e identificar marcadores predictivos de eficacia y toxicidad. El único marcador predictivo para el CGA disponible en la actualidad es el nivel de expresión de Her2. No obstante, existe información preliminar que indica la influencia negativa de la expresión elevada del gen *ERCC1* (*excision repair cross-complementing 1*) sobre la efectividad del tratamiento con cisplatino. Más aun, existen polimorfismos específicos del gen *ERCC1* que podrían predecir la evolución de los pacientes tratados con cisplatino.

La expresión elevada de las enzimas timidilato sintetasa y timidina fosforilasa podría generar resistencia al tratamiento con 5FU, en tanto que el nivel elevado de DPD aumentaría el catabolismo y la inactivación del 5FU con la consiguiente disminución del efecto terapéutico. En un estudio sobre el perfil de expresión genética de las células de carcinoma gástrico se identificaron los subtipos intestinal o difuso. El subtipo intestinal fue más sensible al 5FU y al oxaliplatino y más resistente al cisplatino en comparación con el subtipo difuso. Este hallazgo podría ser de utilidad para personalizar el tratamiento y evaluar el pronóstico de los pacientes.

Es necesario efectuar estudios sobre los posibles biomarcadores tumorales, así como identificar la importancia de los genes asociados con la transducción de señales de crecimiento, las tirosinas quinasas y otras enzimas implicadas en el metabolismo del 5FU. Dichos estudios deberían incluir la evaluación de las diferencias regionales y de los tratamientos basados en las características histológicas de los tumores.

### Conclusión

El tratamiento administrado a los pacientes con CGA varía según la región geográfica considerada, aunque la combinación de 5FU y un análogo de platino es el esquema más utilizado. Según la información disponible, se recomienda analizar la expresión de Her2 en todos los pacientes con CGA y, en caso de expresión elevada, ofrecer tratamiento combinado con trastuzumab y platino. El tratamiento con S1 y capecitabina sería al menos tan efectivo como el 5FU pero tendría ventajas para los pacientes. El agregado de una tercera droga como una antraciclina o un taxano al esquema quimioterapéutico puede ser útil en ciertos pacientes. Asimismo, se demostraron los beneficios de la administración de quimioterápicos de segunda línea, como el irinotecán o los taxanos, cuya administración se definirá según las drogas empleadas en primera instancia. Hasta el momento se desconoce si las diferencias de evolución de los pacientes con carcinoma gástrico según la región de residencia se vinculan con la biología de la enfermedad o con el tratamiento administrado. Gracias al avance de los estudios genéticos, es posible pensar en la individualización del tratamiento según el perfil molecular del tumor. La información disponible señala la existencia de diferentes subtipos de carcinoma gástrico. Esto podría explicar las discrepancias existentes en términos de respuesta al tratamiento y pronóstico. Puede afirmarse que el carcinoma gástrico es una entidad heterogénea y que estos pacientes requieren tratamientos individualizados.

 Información adicional en [www.sicisalud.com/dato/resiic.php/141462](http://www.sicisalud.com/dato/resiic.php/141462)

## 8 - Panitumumab e Irinotecán frente a Irinotecán Solo en Pacientes con Carcinoma Colorrectal Avanzado Resistente al Fluorouracilo con KRAS de Tipo Silvestre (PICCOLO): Ensayo Prospectivo, Estratificado y Aleatorizado

Seymour M, Brown S, Quirke P y colaboradores

University of Leeds, Leeds, Reino Unido

[Panitumumab and Irinotecan versus Irinotecan alone for Patients with KRAS Wild-Type, Fluorouracil-Resistant Advanced Colorectal Cancer (PICCOLO): A Prospectively Stratified Randomised Trial]

*Lancet Oncology* 14(8):749-759, Jul 2013

*Debido a que la presencia de una mutación del gen KRAS en el carcinoma colorrectal es un marcador predictivo negativo, el estudio PICCOLO comparó el tratamiento con irinotecán solo frente a irinotecán más panitumumab en los pacientes sin mutación del gen que no recibieron tratamiento previo anti-EGFR.*

En diciembre de 2006, el *UK Colorectal Clinical Studies Group* inició el estudio *Panitumumab, Irinotecan, and Cyclosporin in Colorectal Cancer (PICCOLO)*, se trata de un ensayo clínico aleatorizado

sobre el carcinoma colorrectal avanzado resistente al fluorouracilo, en el que los pacientes seleccionados eran aleatorizados para recibir irinotecán solo, combinado con ciclosporina o con panitumumab.

En 2008 se informó que la presencia de la mutación del gen *KRAS* era un marcador predictivo negativo de los tratamientos cuyo blanco de acción era el EGFR, y que de los pacientes tratados con panitumumab o cetuximab, sólo se beneficiaban aquellos que portaban el gen *KRAS* en estado silvestre. Esto hizo que los autores del estudio se replantearan los alcances de sus objetivos, haciendo centro en los tumores sin mutación del *KRAS* y excluyendo del grupo tratado con irinotecán más panitumumab a los pacientes con la mutación.

El presente artículo expone los resultados finales de la comparación entre el tratamiento con irinotecán solo frente al irinotecán más panitumumab en los pacientes sin mutación del gen *KRAS* que no recibieron tratamiento previo anti-EGFR.

## Métodos

El PICCOLO es un ensayo controlado, multicéntrico y aleatorizado, realizado con pacientes con carcinoma colorrectal avanzado resistente a la quimioterapia. Todos los participantes recibieron 350 mg/m<sup>2</sup> de irinotecán en infusión intravenosa, cada 3 semanas; los participantes del grupo irinotecán más panitumumab recibieron, además, infusión intravenosa de 9 mg/kg de panitumumab cada 3 semanas. El tratamiento se mantuvo hasta la progresión de la enfermedad o la aparición de toxicidad inaceptable. Tras 12 semanas de tratamiento, los pacientes del grupo de irinotecán con buena respuesta y enfermedad estable tuvieron la posibilidad de hacer una pausa de al menos 2 ciclos del fármaco, en tanto que al grupo de irinotecán más panitumumab se le permitió que continuasen sólo con el panitumumab.

Se evaluó la respuesta al tratamiento cada 12 semanas. Se valoró la toxicidad mediante los *NCI Common Terminology Criteria for Adverse Events* (versión 3.0). La calidad de vida fue evaluada mediante las escalas *EORTC QLQ-C30*, *EQ-5D* y el *Dermatology Life Quality Index*, en el momento inicial y a las semanas 12 y 24.

Los pacientes fueron agrupados entre quienes tenían alguna mutación del *KRAS* y entre quienes no la tenían, asumiendo que aquellos pacientes que presentaran la mutación se beneficiarían menos del tratamiento con panitumumab.

## Resultados

Se incluyeron 1 198 pacientes en el estudio; de los 460 que presentaron tumor con gen *KRAS* en estado silvestre y que no habían recibido tratamiento previo, 230 fueron incluidos aleatoriamente en el grupo que recibió irinotecán y 230 en el grupo tratado con irinotecán más panitumumab, lo que constituyó la población primaria del estudio. Las características basales de los participantes fueron similares en ambos grupos. La mayoría de las muestras patológicas recibidas provinieron del tumor, mientras que un 5% era de las

lesiones metastásicas. Los pacientes de ambos grupos recibieron un promedio de 4 ciclos de tratamiento; 13 enfermos del grupo de irinotecán y 1 del grupo de irinotecán más panitumumab recibieron anticuerpos monoclonales anti-EGFR como salvataje dentro de los 3 meses de finalizado el tratamiento.

La supervivencia general media fue de 10.5 meses en el grupo de irinotecán y de 10.4 meses en el grupo de irinotecán más panitumumab. Se registraron 312 muertes, del total de 460 pacientes del grupo primario. El PICCOLO no cumplió el objetivo principal de mejoramiento de las tasas de supervivencia. Al momento del análisis final se registraron 419 muertes y la media de seguimiento entre los sobrevivientes fue de 25.4 meses. No se observaron diferencias en las tasas de supervivencia entre ambos grupos (10.9 meses frente a 10.4 meses). Respecto de los criterios secundarios de valoración, la supervivencia libre de progresión (SLP) fue mayor en el grupo tratado con irinotecán más panitumumab que en el grupo que recibió irinotecán solo.

Los efectos adversos registrados estuvieron dentro de lo esperado. Entre los de grado 3 se observó diarrea, letargo, toxicidad cutánea, infección y neutropenia, y fueron más frecuentes en el grupo de irinotecán más panitumumab. No se observó aumento de la mortalidad atribuible de manera total o parcial a ninguno de los regímenes terapéuticos. Respecto de las escalas que valoraron la calidad de vida, la *EORTC QLQ-C30* global arrojó mejores puntuaciones a las 24 semanas entre los pacientes que recibieron irinotecán más panitumumab respecto de los tratados con irinotecán solo (56.4 frente a 49.5). Por el contrario, las puntuaciones respecto de los síntomas que afectaron la calidad de vida fueron peores en el grupo que recibió irinotecán más panitumumab.

De los 460 pacientes que constituyeron la población primaria, 137 (30%) presentaron alguna mutación genética. No fueron frecuentes las mutaciones que afectaron más de un gen. Los pacientes que presentaron mutación del gen *BRAF* tuvieron una peor supervivencia general que quienes no la presentaron. Los autores del estudio consideraron la presencia de mutaciones como un biomarcador predictivo de la supervivencia general, la SLP y de la tasa de respuesta al tratamiento con panitumumab. Entre los pacientes con tumores en estado silvestre, aquellos que recibieron irinotecán más panitumumab presentaron mejores tasas de respuesta y mayor SLP que quienes fueron tratados con irinotecán solo. En contraste con estos hallazgos, el panitumumab no tuvo efectos sobre la SLP ni sobre las tasas de respuesta en aquellos individuos que presentaron alguna mutación. La supervivencia posprogresión fue menor entre los pacientes del grupo de irinotecán más panitumumab, diferencia que se hizo aun más pronunciada en presencia de alguna mutación.

Entre los 103 pacientes que presentaron una mutación del gen *KRAS* no se observaron diferencias, beneficiosas o perjudiciales, con el tratamiento con panitumumab.

## Discusión

El agregado de panitumumab al irinotecán en pacientes con tumores sin mutación del gen *KRAS* no produjo efectos sobre la supervivencia general (criterio principal de valoración). Sin embargo, sí mejoró la SLP y la proporción de pacientes que respondió al tratamiento.

Los autores señalan que el PICCOLO es el primer ensayo aleatorizado sobre carcinoma colorrectal que introdujo la presencia de una mutación genética como criterio para determinar la aleatorización y el tratamiento.

Uno de los hallazgos preocupantes surgido de los ensayos es que aquellos pacientes que no se benefician del tratamiento con anticuerpos monoclonales anti-EGFR pueden sufrir daño potencial. Los resultados de un metanálisis informaron una tendencia al empeoramiento de la SLP en pacientes con mutación del gen *KRAS*. El estudio PICCOLO no mostró diferencias respecto de la supervivencia general entre los pacientes con mutaciones o sin ellas, pero sí variaciones en la SLP, ya que esta última fue menor tras el tratamiento con irinotecán y panitumumab. Algunas de las razones posibles para esta disparidad fueron que el salvataje con anticuerpos monoclonales sólo pudo realizarse en 13 pacientes del grupo control debido a la falta de disponibilidad de la droga en el Reino Unido al momento del estudio, que el panitumumab aceleró la tasa de crecimiento tumoral en pacientes con alguna mutación genética, durante el tratamiento y después de su realización, y que el umbral para diagnosticar progresión entre los pacientes del grupo control fue menor por una mayor tasa de confirmación de progresión radiológica.

Respecto de las mutaciones individuales evaluadas en el estudio, el muestreo resultó insuficiente para brindar resultados claros. La excepción fueron los pacientes con mutación del gen *BRAF*, la más frecuente, en los que se detectó un efecto perjudicial del panitumumab sobre la supervivencia general. Los hallazgos de estudios previos de pacientes con esta mutación fueron inconsistentes. Los ensayos no aleatorizados sugieren que los anticuerpos monoclonales anti-EGFR son inactivos en los tumores con mutación del gen *BRAF*, sin evidencia de efectos negativos sobre la SLP.

## Conclusión

Los autores del presente estudio concluyen que el agregado de panitumumab al irinotecán no mejoró la supervivencia general de los pacientes con carcinoma colorrectal sin presencia de la mutación del gen *KRAS* y que es necesaria una selección molecular más refinada para valorar los posibles beneficios del uso de anticuerpos monoclonales anti-EGFR.

 Información adicional en [www.siicsalud.com/dato/resiic.php/138659](http://www.siicsalud.com/dato/resiic.php/138659)

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

## 9 - Importancia del Microambiente Inmunitario en la Respuesta Tumoral a la Inmunoterapia

Wang E, Bedognetti D, Marincola FM

**Journal of Clinical Oncology** 31(19):2369-2371, Jul 2013

Se han publicado nuevas investigaciones relacionadas con el pronóstico y los parámetros asociados con la administración de la vacuna adyuvante con antígeno asociado con el melanoma tipo 3 (MAGE-A3 [*melanoma-associated antigen 3*]) en pacientes con melanoma metastático o con cáncer de pulmón de células no pequeñas (CPCNP) en estadio IB o II con resección previa. En el primero de esos protocolos, con un diseño en fase II, se observó un incremento de la supervivencia general en pacientes con melanoma avanzado cuando se empleó el inmunoestimulante AS15, que contenía la asociación de agonistas de los receptores tipo *toll* 4 y 9, así como saponina QS21.

En un segundo ensayo, también en fase II, no se reconocieron diferencias entre el uso de AS15 o placebo en términos de la supervivencia general o libre de progresión en una cohorte de pacientes con CPCNP (n = 182). En coincidencia con estudios previos, no se describió una correlación significativa entre la respuesta inmunitaria celular o humoral y la evolución clínica.

En un tercer estudio, en el cual se compararon pacientes con melanoma que habían logrado beneficios clínicos con el uso de las vacunas con MAGE-A3 con aquellos en los que no mejoró su evolución, se identificó la expresión de una secuencia genética distintiva de 84 genes asociados con mejor pronóstico. Esta secuencia fue un factor predictivo de prolongación de la supervivencia general. Luego de su análisis mediante reacción en cadena de la polimerasa cualitativa en tiempo real se demostró que esa secuencia distintiva era también un factor predictivo en los pacientes con CPCNP. En un subanálisis en el que sólo se consideraron los pacientes portadores de la secuencia de buen pronóstico se confirmó una tendencia no significativa a la reducción del riesgo de recaída en asociación con la administración de la vacuna. Asimismo, se demostró una tendencia similar en el análisis de la supervivencia general.

Estos resultados enriquecen observaciones previas, según las cuales cierto fenotipo inmunitario de los tejidos neoplásicos podría inducir la respuesta inmune. En estudios efectuados en biopsias de tejido tumoral, en forma previa y posterior al tratamiento, se ha informado que las metástasis de melanoma con un microambiente inmunológicamente activo, previo al tratamiento, tienen mayor probabilidad de regresión completa luego de la inmunoterapia. Estos fenotipos podrían expresarse en forma espontánea, si bien parece posible incrementarlos mediante la estimulación inmunitaria.

Se admite que la repercusión de la identificación de una secuencia distintiva podría extenderse más allá de la oncología y alcanzar otros procesos relacionados con

la agresión tisular mediada por factores inmunitarios, como el rechazo en los trasplantes, la enfermedad de injerto contra huésped o las afecciones autoinmunes. Las vías moleculares relacionadas con esta secuencia se superponen con estas enfermedades no oncológicas, dado que, en ambos casos, se observa la participación de genes estimulados por acción de los interferones o efectores de la función inmunitaria, así como de quimioquinas y sus ligandos.

Se advierte que los determinantes de este fenotipo inmunitario con respuesta favorable no han sido definidos, ya que no se ha identificado la repercusión en este sentido de los factores genéticos del hospedero, la presencia de mutaciones somáticas o las variables ambientales. La definición de estos componentes podría facilitar la comprensión de los mecanismos subyacentes de este fenotipo tumoral y orientar la investigación de nuevas estrategias para la optimización de las estrategias disponibles de inmunoterapia.

 Información adicional en [www.siicsalud.com/dato/insic.php/138628](http://www.siicsalud.com/dato/insic.php/138628)

## 10 - La Angiogénesis Tumoral como Blanco en el Tratamiento del Cáncer de Próstata Resistente a la Castración

Galsky M, Oh W

**Lancet Oncology** 14(8):681-682, Jul 2013

A pesar de que inicialmente fue recibida con cierto escepticismo, la angiogénesis tumoral es actualmente considerada un rasgo distintivo del cáncer y ha sido explorada como un objetivo terapéutico en todos los tipos de neoplasias, incluido el cáncer de próstata. La revista *The Lancet Oncology* publicó los resultados del ensayo VENICE, un estudio en fase III que evaluó la eficacia del tratamiento con docetaxel más prednisona, con aflibercept o sin él, un agente antiangiogénico, en pacientes con carcinoma de próstata resistente a la castración (CPRC). El docetaxel demostró mejorar la supervivencia de los pacientes con este tipo de neoplasias, por lo que fue aprobado por los entes reguladores para su tratamiento. Los estudios posteriores que asociaron el docetaxel con otros agentes con variados mecanismos de acción no demostraron mayor aumento de la supervivencia que con el docetaxel solo. Algunas combinaciones resultaron incluso más tóxicas.

Entre los regímenes de tratamiento más novedosos que combinan agentes citotóxicos con terapias dirigidas, las drogas que actúan sobre el factor de crecimiento del endotelio vascular (VEGF) han sido las más eficaces en términos de supervivencia. Un estudio denominado CALGB 90401 informó que los pacientes a los que se les agregó bevacizumab al tratamiento combinado con docetaxel más prednisona, tuvieron una

supervivencia de 22.6 meses, frente a 21.5 meses entre quienes recibieron placebo. Tanto el estudio CALGB como el VENICE mostraron el aumento de los efectos adversos letales, principalmente infecciones, con el uso de bevacizumab y aflibercept.

El fracaso de estos regímenes refleja el desconocimiento acerca de los objetivos terapéuticos y la inadecuada comprensión de la biología de la enfermedad. Los datos preclínicos que informaron acerca de la eficacia de la combinación de docetaxel más aflibercept se limitaron a un solo modelo xenográfico y sus resultados no fueron publicados en su totalidad. La transición de la fase II a la fase III es especialmente problemática en los CPRC, ya que los criterios convencionales de respuesta no siempre son aplicables. El estudio VENICE se inició sin fase II previa, decisión que tuvo más que ver con el mercado que con razones científicas. Los autores del artículo agregan que la toxicidad derivada de la combinación de docetaxel con otros agentes pudo haber comprometido su eficacia terapéutica.

La angiogénesis tumoral sigue siendo un objetivo de acción interesante para el tratamiento del CPRC. De hecho, el cabozantinib, bloqueante de los receptores del VEGF, ha demostrado gran actividad como agente único.

Por último, los autores señalan que el uso futuro de combinaciones de docetaxel con otros agentes debe ser más racional y basado en datos preclínicos, además de en estudios mejor diseñados que permitan interrumpir los programas cuyos resultados no son los esperados, lo antes posible.

 Información adicional en [www.siicsalud.com/dato/resiic.php/138657](http://www.siicsalud.com/dato/resiic.php/138657)

## 11 - Beneficios a Largo Plazo del Enfoque Basado en la Biopsia del Ganglio Centinela en Pacientes con Melanoma

Morton D, Thompson J, Faries M y colaboradores

**New England Journal of Medicine** 370(7):599-609, Feb 2014

El abordaje de las metástasis ganglionares regionales en pacientes con melanoma es motivo de debate debido a que la realización de la linfadenectomía electiva en forma sistemática puede no beneficiar a aquellos individuos sin compromiso adenopático. En numerosos estudios clínicos aleatorizados, sin embargo, se ha informado que esta estrategia podría resultar ventajosa, al menos en un subgrupo de enfermos. Con el fin de definir el enfoque más apropiado para cada paciente individual, se ha implementado la biopsia de ganglio centinela, la cual se asocia con escasa morbilidad cuando se efectúa tras la identificación de la adenopatía adecuada mediante

tinción con azul de metileno o radiocoloides. Estos métodos permiten reconocer la primera estación ganglionar correspondiente al drenaje linfático del tumor; la ausencia de metástasis en el ganglio centinela constituye un marcador de baja probabilidad de compromiso tumoral de otros ganglios linfáticos regionales.

En el *Multicenter Selective Lymphadenectomy Trial* (MSLT-I) se incluyeron 2 001 pacientes con melanoma entre 1994 y 2002, con la meta de determinar si la biopsia del ganglio centinela representa un recurso útil para identificar los pacientes con metástasis linfáticas ocultas, por una parte, y para definir si la linfadenectomía regional inmediata se asociaba con mejor pronóstico en comparación con la vigilancia expectante. En el presente análisis del seguimiento durante diez años, se evaluaron los resultados correspondientes a los individuos con lesiones primarias de espesor intermedio (1.20 a 3.50 mm) a alto (más de 3.50 mm). En el análisis de la totalidad de la cohorte, no fue posible identificar diferencias significativas relacionadas con el tratamiento en términos de la supervivencia específica para el melanoma. No obstante, la media de la supervivencia estimada a los diez años fue significativamente superior entre los participantes sometidos a biopsia del ganglio centinela, tanto entre los casos con melanomas de espesor intermedio (71.3% ± 1.8% contra 64.7% ± 2.3% en el grupo de vigilancia expectante; *hazard ratio* [HR] para la recurrencia o la incidencia de metástasis: 0.76;  $p = 0.01$ ) como en los pacientes con melanomas con un espesor superior a 3.5 mm (50.7% ± 4.0% contra 40.5% ± 4.7%, en orden respectivo; HR: 0.70;  $p = 0.03$ ). Del mismo modo, las diferencias entre ambas estrategias fueron significativas cuando se compararon las tasas de supervivencia libre de metástasis para los dos grupos.

En los informes previos de la base de datos MSLT-I se había demostrado la factibilidad y precisión de la biopsia del ganglio centinela en el abordaje de los pacientes con melanoma. En el presente análisis, los investigadores afirman que, a largo plazo, este método determina la presencia de metástasis regionales linfáticas en el 96% de los casos, por lo cual representa el marcador pronóstico de mayor utilidad. Este valor pronóstico adquiere especial relevancia en el contexto de los nuevos protocolos aprobados para el tratamiento y de la continua necesidad de investigación en terapias adyuvantes. Además, se destaca que la decisión acerca de la adenectomía basada en la biopsia del ganglio centinela constituye una estrategia que reduce el riesgo de recurrencia local.

Por consiguiente, se concluye que los datos reunidos en el seguimiento a largo plazo permiten validar la biopsia de ganglio centinela como estrategia de enfoque de los pacientes con melanoma de grosor intermedio o elevado, en términos de la estadificación, el control regional de la enfermedad y la supervivencia relacionada con esta neoplasia.

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

 Información adicional en [www.siicsalud.com/dato/insiic.php/140568](http://www.siicsalud.com/dato/insiic.php/140568)

## 12 - Uso de Inhibidores Selectivos de la Proteína ALK en Pacientes con Cáncer de Pulmón

Yang J

**Lancet Oncology** 14(7):564-565, Jun 2013

La molécula ALK se identificó originalmente como una proteína de fusión con la nucleofosmina (NPM-ALK) en pacientes con linfoma anaplásico CD30 positivo. En modelos preclínicos, se verificó que la proteína de fusión EML4-ALK tenía efectos oncogénicos. A pesar de los resultados promisorios en el tratamiento de los sujetos con cáncer de pulmón de células no pequeñas (CPCNP) portadores de reacomodación de la ALK, se advierte la existencia de resistencia primaria o adquirida a los inhibidores de esta molécula, como el crizotinib. Estos mecanismos inductores de resistencia a la terapia incluyen la mutación emergente Leu1196Met o aquellas que se localizan en el dominio con función de quinasa de la ALK (Gly1296Ala, Gly1202Arg, Ser1206Tyr). Asimismo, entre los procesos relacionados con resistencia al crizotinib se citan, también, la amplificación del gen de traslocación EML4-ALK y otros fenómenos, como la activación del receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR) o la mutación del propio *EGFR* y otros genes, como *KRAS* y *KIT*.

La molécula CH5424802 es un inhibidor selectivo de la ALK, sin efectos antagonistas de otras quinasas. En un reciente estudio japonés en fase I-II, la administración de CH5424802 en una cohorte de pacientes con CPCNP con reacomodación de ALK y sin uso previo de crizotinib se correlacionó con una tasa de respuesta global del 93.5%. El tratamiento desencadenó efectos adversos de grado 3 en sólo una cuarta parte de los enfermos. La elevada tasa y la duración prolongada de la respuesta a la terapia de estos pacientes con CH5424802 o crizotinib permiten presuponer que la mayoría de las células neoplásicas del CPCNP con reacomodación de la ALK son homogéneas, con predominio de las vías de señalización de ALK en el crecimiento tumoral.

Se señala que la duración de la respuesta es una variable relevante para optar entre el crizotinib o los nuevos inhibidores de la ALK. El CH5424802 se asocia con una mayor potencia sobre algunas mutaciones de la ALK en modelos *in vitro*, con una eventual ventaja sobre el crizotinib para demorar la aparición de mutaciones de resistencia. Sin embargo, el crizotinib podría asociarse con otros beneficios, como la inhibición de otras vías de señalización, como las correspondientes a MET o ROS1. Se postula la necesidad de estudios aleatorizados y comparativos directos entre CH5424802 y crizotinib en sujetos con reacomodación de la ALK.

Se admite que, dadas las normativas de regulación farmacológicas de Japón, la titulación de la dosis de CH5424802 no superó las 2 dosis diarias de 300 mg, aunque se desconoce la dosificación óptima para los pacientes con CPCNP y reacomodación de la ALK. Para la dosis administrada, los efectos adversos fueron leves, sin aparición de reacciones similares a las descritas para crizotinib (vómitos, alteraciones visuales,

edema). Se presume que el uso de mayores dosis de CH5424802 podría asociarse con un mejor control de las metástasis en el sistema nervioso central, así como con la posibilidad de diferir la aparición de mutaciones de resistencia o de amplificación del gen de traslocación de la ALK. La dosis de CH5424802 se encuentra bajo evaluación en un estudio en fase I, al tiempo que se reconoce la necesidad de definir la indicación de estos inhibidores selectivos de la ALK, en dosis bajas o elevadas, en sujetos con uso previo de crizotinib o sin este antecedente.

De este modo, la terapia con CH5424802 podría representar una opción promisoriosa en la terapia de los pacientes con CPCNP y reacomodación de ALK. Se destaca la necesidad de un enfoque individualizado, con una modalidad secuencial o combinada, para alcanzar los mejores resultados en estos enfermos.

 Información adicional en [www.sicisalud.com/dato/insic.php/138663](http://www.sicisalud.com/dato/insic.php/138663)

## 13 - Sesgos en la Interpretación del Papel de la Terapia Específica de Sitio en el Carcinoma con Primario Desconocido

Percival M, Colevas D

**Journal of Clinical Oncology** 31(19):2512-2513, Jul 2013

Los investigadores del presente artículo se refieren a un estudio publicado por Hainsworth y col. en *Journal of Clinical Oncology*, en el que describen el primer intento de tratamiento que utilizó quimioterapia específica de sitio en el carcinoma con tumor primario desconocido, basado en el análisis del tejido de origen con reacción en cadena de la polimerasa (PCR) por transcriptasa inversa de 92 genes.

Si bien reconocen los esfuerzos de los investigadores del trabajo original por aplicar nuevas tecnologías al tratamiento de estos casos, encuentran ciertos problemas metodológicos en el estudio. Entre ellos, señalan que quienes condujeron la investigación no incluyeron un análisis por intención de tratar, lo que introduce cierto sesgo en los resultados. A pesar de que se incluyeron inicialmente 289 pacientes, los análisis de supervivencia sólo se basaron en el 67.1% de la población. Treinta y siete pacientes fueron retirados del estudio porque no se obtuvo cantidad suficiente de tejido para la realización del ensayo de PCR de 92 genes y, de los 252 pacientes restantes, 29 fueron excluidos por no ser más candidatos en el momento en que los resultados del ensayo estuvieron disponibles, lo que sucedió con cierto retraso. Al menos 16 de los 29 mencionados presentaron empeoramiento del estado general, lo que sugiere que la supervivencia media general para la totalidad de la población sería menor que la informada, de 12.5 meses. Los 13 pacientes, cuyos resultados estuvieron disponibles a tiempo, no fueron tratados como parte del estudio, por causas que los autores del presente artículo desconocen, lo que origina un sesgo respecto de la evolución.

Finalmente, de los 223 pacientes candidatos a recibir tratamiento, 29 fueron asignados tratamiento empírico para carcinoma primario desconocido, independientemente del resultado de los ensayos, lo que también provoca un sesgo en los resultados de la evolución. Los autores del artículo señalan que los defectos del estudio hacen que sus resultados sean poco concluyentes y agregan que el análisis por intención de tratar demostraría una tasa de supervivencia aun menor. Así, concluyen que la investigación no provee evidencia significativa que avale el uso del ensayo sobre los 92 genes.



+ Información adicional en  
www.siicsalud.com/dato/resiic.php/138627

#### 14 - Parámetros de Evaluación en los Estudios de Quimioterapia Paliativa en el Cáncer de Ovario

Friedlander M, Stockler M, Ledermann J y colaboradores

*Journal of Clinical Oncology* 31(18):2362-2362, Jun 2013

En este trabajo, los autores analizaron una editorial recientemente publicada por *Spriggs* ("Desarrollo de drogas para los cánceres crónicos: ¿es tiempo de pensar en forma diferente?"), en relación con el artículo de Colombo y col. (EPO906) en el cual se comparó el tratamiento con patupilona y doxorubicina liposomal pegilada (DLP) en 829 mujeres con cáncer de ovario refractario o resistente al tratamiento con agentes con platino.

El criterio principal de valoración del trabajo fue la supervivencia general (SG); no se encontraron diferencias importantes entre los grupos en los parámetros de evolución. La mediana de la supervivencia libre de progresión (SLP) fue de 3.7 meses en todas las enfermas, en tanto que la SG fue de 13.2 meses en las pacientes tratadas con patupilona y de 12.7 meses en aquellas asignadas a DLP. El 20% de las participantes del grupo experimental debió interrumpir el protocolo por efectos adversos. El 85% y 39% de las enfermas tratadas con patupilona presentaron diarrea y neuropatía periférica, respectivamente; en el grupo de DLP, el 43% tuvo estomatitis o mucositis y el 41.8% de las mujeres presentó el síndrome de manos y pies. En el estudio no se analizó la calidad de vida.

El editor hizo algunos comentarios interesantes en términos de las variables evolutivas que deberían considerarse en las enfermas con cáncer de ovario resistente al platino; en especial, discutió la utilidad de considerar la SG o la SLP en este contexto. Sin embargo, a los autores les llamó la atención la escasa atención que se le prestó a la calidad de vida, si se tiene en cuenta que, en las pacientes con estas características, la mejoría sintomática y la calidad de vida son aspectos evolutivos fundamentales. Posiblemente, la calidad de vida debería ser uno de los parámetros principales de evaluación en las mujeres sometidas a quimioterapia paliativa, ya que la respuesta al tratamiento suele ser

escasa y la mediana del tiempo hasta la progresión, corta.

El cáncer de ovario refractario o resistente a la terapia con platino se asocia con una SLP de unas 13 semanas y con SG cercana al año en pacientes altamente seleccionadas y reclutadas en los trabajos clínicos. Sin embargo, en el estudio de Colombo y col., la mayoría de las pacientes había recibido sólo un esquema de quimioterapia y tenían enfermedad resistente al platino, pero no cáncer de ovario refractario. Asimismo, casi todas las participantes presentaban estado general de 0 o un punto, según la clasificación de la Organización Mundial de la Salud, de modo tal que la cohorte no fue representativa de la totalidad de pacientes con cáncer de ovario resistente o refractario. La información más actual sugiere que, si bien los nuevos tratamientos no modifican en forma considerable la SG, este fenómeno no significa que las pacientes no puedan beneficiarse con la terapia, especialmente en términos del control sintomático, más importante, incluso, que los criterios de respuesta RECIST o la SLP.

La *Gynecologic Cancer Intergrup (CGIC) Ovarian Cancer Consensus Conference* de 2010 concluyó que todos los trabajos realizados en esta población deben considerar los efectos de la terapia sobre la calidad de vida y los beneficios sintomáticos asociados; estos parámetros tienen que considerarse variables principales de evaluación, en simultáneo con las mediciones convencionales (SG y SLP). Por lo tanto, existen pruebas suficientes para avalar otras formas de medir la respuesta al tratamiento, en el contexto paliativo y no insistir en la mejoría de la SG como único criterio para aprobar un agente determinado. En este sentido, el *GCIG Symptom Benefit Study*, actualmente en marcha, tiene dos objetivos: en primer lugar, intenta validar un instrumento para valorar el beneficio sintomático y, en segundo lugar, pretende crear un nuevo modelo pronóstico que ayude a identificar a las pacientes con más probabilidades de beneficiarse con la quimioterapia paliativa, según concluye el grupo del Dr. Friedlander de la *University of New South Wales Clinical School* de Australia.



+ Información adicional en  
www.siicsalud.com/dato/resiic.php/138623



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

## Contacto directo

Trabajos Distinguidos Oncología 23 (2014) 29

### con expertos

Los lectores de Trabajos Distinguidos pueden formular consultas a los integrantes de los comités científicos, columnistas, corresponsales y consultores médicos de SIIC cuyos nombres se citan en la página [www.siic.salud.com/main/geo.htm](http://www.siic.salud.com/main/geo.htm).

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

Médico o institución consultante .....  
 Correo electrónico (e-mail).....  
 Domicilio profesional .....  
 C.P..... Localidad..... País..... Teléfono.....  
 desea consultar al Dr..... lo siguiente:

.....  
 .....  
 .....  
 .....  
 .....  
 .....  
 .....  
 .....

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

.....  
 Firma

.....  
 Aclaración

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

### con autores distinguidos

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

TD N°	Título	Dirección
A	Evaluación de los factores pronósticos...	• Dr. J. Á. Hernández Rivas. Hospital Universitario Infanta Leonor, 28031, Madrid, España
1	Identificación de Alteraciones Genómicas...	• Dr. D. B. Costa. Beth Israel Deaconess Medical Center, Harvard Medical School, Boston, Massachusetts, EE.UU.
2	Aflibercept frente a Placebo en Combinación...	• Dr. I. F. Tannock. Princess Margaret Cancer Centre, Toronto, Canadá.
3	La Disección Axilar respecto de la Disección...	• Dr. M. Fayda. Department of Radiation Oncology, Istanbul University, Estambul, Turquía.
4	Rastreo Prostático Automático y Evaluación...	• Dr. J. D. Azcona. Department of Radiation Oncology, Stanford University, CA 94305, Stanford, California, EE.UU.
5	Nuevo Método para Predecir la Toxicidad...	• Dr. M. K. Buyyounouski. Temple University School of Medicine, Fox Chase Cancer Center, PA 19111, Filadelfia, Pensilvania, EE.UU.
6	Lumpectomía más Tamoxifeno en Combinación...	• Dr. K. S. Hughes. Harvard Medical School, Massachusetts General Hospital, Boston, Massachusetts, EE.UU.
7	Existen Diferencias Geográficas Relacionadas...	• Dr. R. Kim. Department of Gastrointestinal Oncology, H. Lee Moffit Cancer Center & Research Institute, Tampa, Florida, EE.UU.
8	Panitimumab e Irinotecán frente a Irinotecán...	• Dr. M. T. Seymour. Cancer Medicine and Pathology, University of Leeds, Leeds, Reino Unido.
9	Importancia del Microambiente Inmunitario...	• Dr. E. Wang. National Institutes of Health, Bethesda, Maryland, EE.UU.
10	La Angiogénesis Tumoral como Blanco...	• Dr. M. D. Galsky. Tisch Cancer Institute, Icahn School of Medicine at Mount Sinai, NY 10029, Nueva York, EE.UU.
11	Beneficios a Largo Plazo del Enfoque Basado...	• Dr. M. B. Faries. John Wayne Cancer Institute at Saint John's Health Center, CA 90404, Santa Mónica, EE.UU.
12	Uso de Inhibidores Selectivos de la Proteína ALK...	• Dr. J. C. Yang. Department of Oncology, National Taiwan University, Taipei, Taiwán (Republica Nacionalista China)
13	Sesgos en la Interpretación del Papel...	• Dra. M. E. Percival. Stanford Cancer Center, Stanford University, Stanford, California, EE.UU.
14	Parámetros de Evaluación en los Estudios...	• Dr. M. L. Friedlander. University of New South Wales, Nueva Gales del Sur, Australia.

# 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 se considera la mutación somática observada con mayor frecuencia en pacientes con adenocarcinoma pulmonar sin antecedentes de tabaquismo?	A) La alteración en el gen <i>ALK</i> . B) La mutación de <i>KRAS</i> . C) La mutación de <i>EGFR</i> . D) La alteración en el gen <i>RET</i> .
2	¿Cuáles son los efectos asociados con el agregado de aflibercept al tratamiento con docetaxel más prednisona, en los pacientes con cáncer de próstata metastásico, resistente a la castración?	A) Prolonga la supervivencia general y libre de enfermedad. B) Mejora la calidad de vida. C) Reduce la incidencia de eventos esqueléticos. D) Ninguna ventaja en particular.
3	¿Cuál de las siguientes estrategias es apropiada en las mujeres con cáncer de mama y micrometástasis en el ganglio centinela?	A) Todas las pacientes deben ser sometidas a disección ganglionar axilar. B) La disección ganglionar axilar no es necesaria en ningún caso. C) Ninguna de estas posturas sería aplicable a todas las enfermas. D) La conducta depende de la expresión de los receptores de estrógenos en el tumor.
4	Cuando se utilizan las técnicas de radioterapia modernas, como la radioterapia de intensidad modulada y la terapia de arco volumétrico modulado, ¿por qué es necesaria la guía por imágenes?	A) Para asegurar que el objetivo de la radiación es suficiente para lograr la cobertura total del tumor. B) Para reducir los márgenes tumorales. C) Para preservar los tejidos sanos. D) Todos ellos.
5	¿Cuándo se produce con más frecuencia la toxicidad genitourinaria luego de la radioterapia prostática?	A) Al año. B) Inmediatamente. C) Al mes. D) Luego de los 2 años.
6	¿Qué efectos tiene el agregado de la radioterapia al tratamiento con tamoxifeno, en las mujeres de edad avanzada con cáncer de mama en estadio temprano, sometidas a lumpectomía?	A) Mejora la supervivencia global. B) Prolonga el intervalo hasta la aparición de metástasis a distancia. C) Aumenta los índices de preservación de la mama. D) Ningún beneficio.
7	¿Qué tratamiento se recomienda para los pacientes con carcinoma gástrico avanzado con expresión elevada de Her2?	A) Combinación de trastuzumab y platino. B) Monoterapia con 5 fluorouracilo. C) Combinación de irinotecán y cisplatino. D) Monoterapia con capecitabina.
8	¿Cuál de estos beneficios parece asociarse con el agregado de panitumumab a la terapia con irinotecán en sujetos con cáncer colorrectal resistente?	A) Incremento de la supervivencia libre de progresión. B) Aumento de la supervivencia global. C) Variación del grado tumoral. D) Todas son correctas.

## Respuestas correctas

TD N°	Respuesta	Fundamento	Opción
1	La mutación de <i>EGFR</i> .	La alteración somática más frecuente en pacientes con adenocarcinoma pulmonar se considera la mutación en el receptor del factor de crecimiento epidérmico, mientras que los reordenamientos en el gen <i>ALK</i> y las mutaciones en el <i>KRAS</i> representan una proporción importante.	C
2	Ninguna ventaja en particular.	El agregado de aflibercept al tratamiento estándar con docetaxel y prednisona en pacientes con cáncer de próstata metastásico resistente a la castración no se asocia con ventajas particulares y aumenta la toxicidad vinculada con la terapia.	D
3	Ninguna de estas posturas sería aplicable a todas las enfermas.	Aunque recientemente un grupo sugirió que la extracción de los ganglios axilares no sería necesaria en esta situación, otros autores sostienen que la recomendación no es aplicable a la totalidad de las enfermas.	C
4	Todos ellos.	En las técnicas de radioterapia modernas es necesaria la guía por imágenes para asegurar que el objetivo de la radiación es suficiente para lograr la cobertura total del tumor, mientras se reducen los márgenes tumorales y se preservan los tejidos sanos.	D
5	Luego de los 2 años.	La toxicidad genitourinaria se produce frecuentemente luego de 2 años o más de finalizada la radioterapia y las tasas aumentan con el tiempo.	D
6	Ningún beneficio.	En las enfermas de 70 años o más con cáncer de mama en estadio I, con expresión de receptores para estrógenos, la radioterapia no se asocia con beneficios adicionales.	D
7	Combinación de trastuzumab y platino.	Se recomienda analizar la expresión de Her2 en todos los pacientes con carcinoma gástrico avanzado y, en caso de expresión elevada, ofrecer tratamiento combinado con trastuzumab y platino.	A
8	Incremento de la supervivencia libre de progresión.	La adición de panitumumab al irinotecán en pacientes con tumores sin mutación del gen <i>KRAS</i> no produjo efectos sobre la supervivencia global. Sin embargo, mejoró la supervivencia libre de progresión y la proporción de pacientes que respondieron al tratamiento.	A