



Revista Argentina

de Cancerología

Volumen XXXV - Nº 1 - 2007

- Editada desde 1962
- 1993: Mención otorgada por la Biblioteca de la Facultad de Medicina de la U.B.A.
- Sociedad Argentina de Cancerología Miembro de la Federación de Sociedades de Cancerología del Mercosur
- 1º Filial de la SAC USHUAIA

Comisión Directiva 2006-2007

Presidente

Dra. Silvia L. Jovtis

Vicepresidente

Dra. Luisa Rafailovici

Secretario General

Dr. Marcelo Blanco Villalba

Secretario de Actas

Dr. Eduardo Almira

Tesorero

Dra. Claudia Pazos

Director de Publicaciones

Dra. Liliana C. González

Vocales titulares

Dra. Clelia Vico

Dra. Stella Maris Espora

Dra. Mónica López

Dra. Florencia Perazzo

Organo de Fiscalización

Dra. Rosa Woscoboinik de Levin

Dra. Mario F. Bruno

Past-Presidents

Dr. Norberto Brocato (1996-1997)

Dr. Antonio Guardo (1998-1999)

Dra. Silvia L. Jovtis (2000-2001)

Dra. Stella Maris Espora (2002-2003)

Dra. Clelia Vico (2004-2005)

Miembros Honorarios Nacionales

Dr. Carlos Reussi +

Dr. Roberto A. Garriz +

Dr. Juan J. Fontana +

Dr. Federico Pilheu

Dr. José J. Mayo

Dr. Juan J. Corbelle

Dr. Emilio Etala +

Dr. Bernardo Dosoretz

Dra. Ofelia T. de Estévez

Dr. Diego L. Perazzo

Dr. José Schavelzon

Dr. Salomón Barg +

Dr. José R. Pereira Quintana

Dr. Roberto A. Votta +

Dr. Roberto A. Estévez +

Dr. Mario F. Bruno

Dr. Amadeo Espeche

Dr. Silvio De Marco

Dr. Héctor La Ruffa

Dr. Armando Motto +

Dr. Juan Carlos Ahumada

Dr. Eleodoro Grato Bur +

Dr. Angel N. Braco +

Miembros Correspondientes Extranjeros

Dr. Claudio Prieto (Paraguay)

Dr. Miguel Torres (Uruguay)

Dr. Hiram Silveira Lucas (Brasil)

Dr. Gabriel Hortobagyi (Estados Unidos)

Dr. Diego Noreña (Colombia)

Dr. Natale Cascinelli (Italia)

Dr. Peter Boyle (Gran Bretaña)

Dr. Martin Mihm (Estados Unidos)

Dr. Emilio García Giralt (Francia)

Dr. Michael Katin (Estados Unidos)

Dr. Andre Murad (Brasil)

Dra. Judith Carro (Uruguay)

Dr. Adalberto Broecker Neto (Brasil)

Dr. Juvenal Oliveira Filho (Brasil)

Dr. Guillermo Ramírez (EE.UU.)

Dr. John Horton (EE.UU.)

Dra. Graciela Garton (EE.UU.)

Lic. Enf. Judith Villagra (Uruguay)



ASOCIACION MEDICA ARGENTINA

Índice

Editorial

28 de Mayo, Día Internacional de Acción por la Salud de la Mujer. 1987 - 2007 7

Mónica López

Futuras opciones para el tratamiento del cáncer colorrectal metastásico (CCRm) 10

Congreso de la European Society for Medical Oncology

Sunitinib versus interferón- α en el carcinoma renal metastásico 16

Robert J. Motzer, Thomas E. Hutson, Piotr Tomczak, M. Dror Michaelson, Ronald M. Bukowski, Olivier Rixe, Stéphane Oudard, Sylvie Negrier, Cezary Szczylik, Sindy T. Kim, Isan Chen, Paul W. Bycott, Charles M. Baum, Robert A. Figlin.

Consenso Nacional Inter-Sociedades sobre Cáncer de Mama: **Pautas para el diagnóstico y manejo de las lesiones mamarias subclínicas** 26

Actualizador Bibliográfico 39

Calendario Oncológico 42

La Revista Argentina de Cancerología es una publicación de la Sociedad Argentina de Cancerología, Asociación Civil.

Es editada y distribuida en Argentina por Publicaciones Latinoamericanas SRL,

Dr. Ramón Carrillo 294 (C1275Ahf) Buenos Aires.

Telefax: 4305-3310 (líneas rotativas).

e-mail: info@p-latinoamericanas.com.ar | www.p-latinoamericanas.com.ar

Esta publicación no puede ser reproducida o transmitida, total o parcialmente, sin el permiso del editor y de los autores.

El contenido de los conceptos vertidos en los trabajos publicados en la presente edición es de exclusiva responsabilidad de los autores. Hecho el depósito legal en la República Argentina. Registro Nacional de la Propiedad Intelectual 08856. ISSN 0325-142X www.socargcancer.org.ar

28 de Mayo, Día Internacional de Acción por la Salud de la Mujer. 1987 - 2007

En 1987, hace poco menos de dos décadas, en el V Encuentro de la Mujer y Salud realizado en San José de Costa Rica, se decidió instaurar un Día de Acción por la Salud de la Mujer mundial, con un objetivo: que se tomara conciencia de un grave problema humano, sanitario y social, como era y es la mortalidad y la morbilidad maternas.

La fecha acordada fue el 28 de Mayo, y en este marco se inició una campaña que convocó a miles de organizaciones de mujeres de todo el mundo para desarrollar acciones de denuncia con respecto a las muertes maternas: la mayoría, evitables con intervenciones y procedimientos sencillos.

La salud de las mujeres no es un fenómeno exclusivamente biológico. Por el contrario, es la suma y el resultado de factores sociales, económicos, políticos, culturales y, por cierto, biológicos, que dan lugar a condiciones de salud óptimas o, por el contrario, de mala salud. Pero, por sobre todo, hay que tomar en cuenta las diferencias genéricas y cómo éstas influyen en el goce del derecho a la salud para las mujeres.

De acuerdo con la Organización Mundial de la Salud, dentro de las enfermedades crónicas no transmisibles, el cáncer en la mujer sigue en aumento. En el 2006 se diagnosticaron en Europa 3,2 millones de nuevos casos, de cuales el 47% lo sufrió la mujer, y el cáncer de mama el más frecuente (412.900 nuevos casos).

En América Latina, es uno de los problemas más importante en el área de la Salud Pública. La enfermedad se ha convertido, en cierto sentido, de "tumores que puede padecer la mujer durante su vida" en, por definición, el **tumor femenino**.

A pesar de las diferencias en la incidencia entre los países desarrollados y en vías de desarrollo, la tasa de mortalidad es proporcionalmente mayor en países menos desarrollados.

Cuando se habla de **diagnóstico precoz** en Oncología, en general hay que diferenciar lo que se conoce como **diagnóstico temprano vs diagnóstico preclínico**. Ambos términos no son sinónimos.

La prioridad diagnóstica no es equivalente de la precocidad biológica. Realizar un diagnóstico temprano de un tumor no significa que el tumor está en el estadio biológico de cancerización, sino que se lo puede ver a simple vista y palpar; es decir, desde el punto de vista biológico es un tumor de larga data. Por el contrario, el diagnóstico preclínico se refiere a reconocer o descubrir a la neoplasia en su fase preclínica y se coloca, por lo tanto, por encima del diagnóstico temprano.

Puesto que la reducción de la mortalidad por carcinoma de mama debe ser un objetivo para la población y para los responsables de la Salud Pública, los programas de screening mamográficos deberían ser incentivados, así como los programas educativos, para aumentar la conciencia del riesgo real de detectar un cáncer.

La implementación de los programas educativos no sólo debería concientizar a la población general sino también a la población médica actuante, principalmente los que tienen actividad en atención primaria, que en su mayor parte son los responsables del primer contacto entre los sistemas de salud y la enfermedad.

Se debería inducir a las autoridades sanitarias de todos los países latinos a encarar a la prevención en sus tres niveles en todos los territorios nacionales.

A pesar de que el costo financiero de esta propuesta es elevado, su aplicación estaría justificada ya que la reducción de los gastos para el tratamiento de enfermedades avanzadas permite obtener sustanciales beneficios económicos.

Dra. Mónica López

Futuras opciones para el tratamiento del cáncer colorrectal metastásico (CCRm)

Esta publicación se centra en los datos clínicos de Erbitux presentados en el Simposio Satélite oficial del XXXI Congreso de la European Society for Medical Oncology (ESMO), realizado el 29 de septiembre de 2006, junto con las presentaciones del Simposio Satélite del VII Congreso Mundial de la International Hepato-Pancreato-Biliary Association (IHPBA), que se llevó a cabo el 4 de septiembre de 2006.

Regímenes que contienen Erbitux

El punto de referencia de supervivencia para los pacientes con cáncer colorrectal metastásico (CCRm) es ahora 20 meses con la combinación de quimioterapia basada en fluoropirimidinas. El agregado de las terapias dirigidas permite mejorar este tiempo.

Durante los pasados 15 años hubo varios avances significativos en el tratamiento del CCRm. La disponibilidad de irinotecan y oxaliplatino tuvo un impacto importante sobre la perspectiva a largo plazo de este grupo de pacientes. El paciente medio tratado con oxaliplatino o irinotecan combinado con 5-FU y leucovorina (LV) ahora puede tener una expectativa de vida de más de 20 meses, un nuevo punto de referencia para el CCRm. Como resultado, la combinación de quimioterapia basada en 5-FU con irinotecan u oxaliplatino se usa en forma rutinaria en el marco metastásico de primera línea. En el encuentro de la IHPBA, el Prof. Salvatore Siena, de la Universidad de Milán, Italia, revisó los datos de fase II que mostraban que Erbitux podía aumentar la sobrevida a más de 30 meses cuando se lo agregaba a la quimioterapia de primera línea basada en fluoropirimidinas en el CCRm. Actualmente se está realizando un programa extensivo de ensayos de fase III.

Erbitux y regímenes basados en infusiones de 5-FU

Basados en los alentadores hallazgos con Erbitux en el tratamiento de segunda línea del CCRm, recientemente se han informado varios estudios de fase II con Erbitux en un marco de primera línea.¹⁻⁶ Los resultados de estos estudios se presentan en la Tabla 1.

Erbitux con regímenes que contienen oxaliplatino

El Prof. Siena habló sobre ACROBAT, un ensayo de fase II en el que se administró Erbitux en combinación con FOLFOX-4 como terapia de primera línea a pacientes con CCRm con expresión de EGFR.¹ Se informó una tasa elevada de respuesta global del 81% y la tasa de control de enfermedad fue del 98%, con una mediana de supervivencia libre de enfermedad de 12,3 meses (Tabla 1). Después del tratamiento, 10 pacientes (23%) con metástasis inicialmente no resecable fueron sometidos a cirugía con intención de cura. Se obtuvieron resecciones completas (RO, su sigla en inglés) en 9 de estos pacientes.

Observó que los hallazgos que surgieron del ACROBAT fueron confirmados recientemente por otro estudio de fase I/II.² En este estudio, se administró Erbitux en combinación con FUFOX como terapia de primera línea en el CCRm (Tabla 1). La tasa de respuesta global en los pacientes participantes de ambas fases del estudio fue del 57%, con una tasa de control de la

Tabla 1. Eficacia de Erbitux en combinación con regímenes citotóxicos basados en infusiones de 5-FU como tratamiento de primera línea del CCRm: estudios de fase I/II.

Eficacia	Régimen usado en combinación con Erbitux				
	IFL (n=29)	FOLFIRI (n=42)	AIO/irinotecan (n=21)	FOLFOX-4 (n=42)	FUFOX (n=49)
Tasa de respuesta ^a (%)	48	45 ^b	67 (10% RC)	81 (10% RC)	57 (2% RC)
Control de la enfermedad ^c (%)	90	83	96	98	78
Mediana de supervivencia (meses)	NA	23	33	PFS: 12,3	30,6

a. Respuesta completa más parcial; b. Cinco pacientes no pudieron ser evaluados para confirmación de respuesta debido a que fueron sometidos a resección secundaria de metástasis en hígado; c. Respuesta completa más parcial más enfermedad estable; RC = respuesta completa; NA (sigla en inglés) = no disponible; PFS (sigla en inglés) = supervivencia libre de progresión; modificado de 1-6

enfermedad del 78%. Para junio de 2006, la mediana estimada de supervivencia global de los pacientes tratados con Erbitux en combinación con FUFOX fue de 30,6 meses.

Erbitux con regímenes que contienen irinotecan

Basados en los hallazgos positivos del ensayo BOND, se realizó un estudio de fase I/II de Erbitux en combinación con FOLFIRI como terapia de primera línea (Tabla 1).³⁻⁴ La tasa de respuesta global confirmada en este estudio fue del 45% con una mediana de supervivencia global de 23 meses. Cinco pacientes no pudieron ser evaluados porque fueron sometidos a resección secundaria de metástasis, explicó el profesor Siena.

Erbitux también fue estudiado en combinación con un régimen semanal de AIO/irinotecan (Tabla 1).⁵ La tasa de respuesta global en este estudio fue del 67% con una mediana de supervivencia global a 33,0 meses. Cinco (24%) pacientes fueron elegibles para resección secundaria de sus metástasis.

Erbitux puede ser combinado en forma segura con regímenes basados en 5-FU

El Prof. Siena resumió las toxicidades informadas en estos estudios de fase I/II (Tabla 2). Los eventos adversos grado 3/4 más consistentes fue-

Tabla 2. Seguridad de Erbitux en combinación con regímenes estándar citotóxicos basados en 5-FU en infusión como tratamiento de primera línea del CCRm: estudios de fase I/II y II.

Eventos adversos grado 3/4 (%)	Régimen usado en combinación con Erbitux				
	IFL (n=29)	FOLFIRI (n=42)	AIO/irinotecan (n=21)	FOLFOX-4 (n=42)	FUFOX (n=49)
Diarrea	28	14	29	26	27
Neurotoxicidad	-	-	-	25	16
Neutropenia	28	-	-	21	-
Leucopenia	-	17	5	-	-
Relacionados con la infusión	-	-	19	-	6
Estomatitis/Mucositis	-	-	-	16	6
Erupción similar al acné	21	10	38	33	6

Modificado de [1-6]

Tabla 3. Eficacia preliminar de Erbitux en combinación con regímenes de quimioterapia basados en fluoropirimidinas orales como tratamiento de primera línea del CCRm: estudios aleatorizados de fase II.

Eficacia a las 18 semanas	Estudio SAKK		Estudio AIO	
	Capecitabina + oxaliplatino (n=37)	Capecitabina + oxaliplatino + Erbitux (n=37)	Capecitabina + oxaliplatino + Erbitux (n=29)	Capecitabina + irinotecan + Erbitux (n=33)
Tasa de respuesta (%)	22	43	66	42
Control de la enfermedad (%)	44	54	93	91

a. Respuesta completa más parcial más enfermedad estable; modificado de [7, 8].

Tabla 4. Ensayos en curso de fase III en el tratamiento de primera línea del CCRm.

Acrónimo del Estudio	Tamaño planificado de la muestra (n)	Ramas del tratamiento
CRYSTAL	1080	FOLFIRI FOLFIRI + Erbitux
COIN	2421	FOLFOX FOLFOX + Erbitux FOLFOX intermitente
NORDIC VII	650	FLOX FLOX + Erbitux FLOX intermitente + Erbitux
CAIRO II	750	XELOX + bevacizumab XELOX + bevacizumab + Erbitux
CALGB/SWOG 80405	2289	FOLFOX o FOLFIRI + Erbitux FOLFOX o FOLFIRI + Erbitux + bevacizumab FOLFOX o FOLFIRI + bevacizumab

ron erupción similar al acné y diarrea. Como se esperaba, se observó neurotoxicidad con los regímenes basados en oxaliplatino y la incidencia de neutropenia varió de acuerdo con el esquema de 5-FU. En gran medida, estos datos sugieren que Erbitux puede combinarse en forma segura con ambos regímenes de oxaliplatino e irinotecan sin la aparición de toxicidades no previstas.

Erbitux y regímenes basados en fluoropirimidinas orales

El Prof. Siena también presentó datos preliminares provenientes de estudios aleatorizados de fase II que investigaban la eficacia de Erbitux en combinación con regímenes orales de fluoropirimidinas como terapia de primera línea en el CCRm (Tabla 3).^{7,8} El agregado de Erbitux a una fluoropirimidina oral más irinotecan u oxaliplatino aumentó las tasas de respuesta global y de control de la enfermedad. En cuanto a las combinaciones basadas en 5-FU, los eventos adversos más comunes grado 3/4 fueron diarrea y reacciones cutáneas, sin toxicidades no previstas.^{7,8}

¿Erbitux cada dos semanas?

El esquema aprobado de Erbitux implica dosis semanales, pero cuando un paciente recibe Erbitux como parte de un régimen de combinación con quimioterapia, la administración de Erbitux cada dos semanas permitiría una mejor armonización con los regímenes estándar de combinación basados en fluoropirimidinas, dijo el Prof. Siena. Los resultados preliminares de un estudio en curso de fase I en pacientes con CCRm con expresión de EGFR⁹ muestran perfiles farmacocinéticos similares entre el régimen semanal estándar de Erbitux suministrado semanalmente a una dosis de 250 mg/m² y un régimen administrado a una dosis de 500 mg/m² cada dos semanas. Los análisis preliminares de las muestras cutáneas no mostraron diferencias importantes en la inhibición de la señalización del EGFR por parte Erbitux entre los dos esquemas.

Ensayos en curso de fase III

Se encuentran en curso una serie de estudios clínicos de fase III en el tratamiento de primera línea del CCRm. Los mismos comparan los regímenes basados en 5-FU con o sin Erbitux (CRYSTAL, COIN, y NORDIC VII) o con el agregado adicional de bevacizumab (CAIRO II y CALGB/SWOG 80405). En la Tabla 4 se observan los detalles de estos ensayos. Mientras el ensayo CRYSTAL recluta pacientes con enfermedad con expresión de EGFR, los restantes no lo hacen (COIN y NORDIC) ya que la expresión de EGFR no predice la eficacia de Erbitux, explicó el Prof. Siena.

Conclusiones

El Prof. Siena concluyó que los datos de fase II proporcionan evidencia reproducible de que las combinaciones basadas en 5-FU más Erbitux producen tasas de respuesta que son 10-30% más elevadas que los regímenes sin Erbitux, cuando se las utiliza en un marco de primera línea. La mediana de supervivencia para estos estudios osciló en un rango de 23 a 33 meses, lo cual sugiere que las combinaciones que contienen Erbitux pueden ampliar nuestro nuevo punto de referencia. Erbitux resultó generalmente bien tolerado sin toxicidades no previstas. Estudios clínicos de fase III se encuentran actualmente en curso en el tratamiento de primera línea del CCRm, lo cual permitirá definir mejor los beneficios ofrecidos por los regímenes de combinación que contienen Erbitux. Cuando se administra Erbitux cada 2 semanas (a una dosis de 500 mg/m²), que presenta un perfil farmacocinético similar al registrado con el régimen semanal, resulta más conveniente para los pacientes, observó el Prof. Siena.

Bibliografía

1. Cervantes A, et al. (2005) *Eur J Cancer* 3; Suppl: 181, Abstract 642
2. Ditttrich C, et al. (2006) *Proc WCGIC: Abstract O-019*
3. Rougier P, et al. (2004) *Proc Am Soc Clin Oncol: Abstract/Poster 3513*
4. Peeters M, et al. (2005) *Eur J Cancer* 3; Suppl: 188, Abstract 664

5. Folprecht G, et al. (2006) *Ann Oncol* 17: 450-456
6. Rosenberg AH, et al. (2002) *Proc Am Soc Clin Oncol: Abstract 536*
7. Helbling D, et al. (2006) *Ann Oncol* 17 (S9): Abstract 3280
8. Fischer von Weikersthal L, et al. (2006) *Ann Oncol* 17 (S9): Abstract 3270
9. Tabernero J, et al. (2006) *J Clin Oncol*; 24 (Suppl 18): 142s, Abstract 3085

Resección de metástasis hepáticas en el CCRm

Introducción

La mediana de supervivencia global de pacientes con CCRm tratados con quimioterapia de combinación actualmente es de más de 20 meses, y tales regímenes de quimioterapia de combinación permiten que aproximadamente 15% de los pacientes con metástasis hepáticas de carcinoma colorrectal sean sometidos a resección quirúrgica de las metástasis hepáticas. Este es un importante avance en el CCR, que ofrece la posibilidad de una sobrevida a largo plazo para determinados pacientes, con bajo riesgo quirúrgico.

Existe fuerte correlación entre la tasa de respuesta tumoral a la quimioterapia y la resección quirúrgica. Por ejemplo, en un centro francés (Paul Brousse Hospital), 205 de 2047 pacientes con metástasis hepáticas de carcinoma colorrectal que inicialmente se consideró que presentaban enfermedad no resecable, después de recibir quimioterapia de combinación se volvieron resecables.¹ El beneficio para la supervivencia de estos pacientes fue sustancial, esto es aproximadamente 30% a 5 años y 20% a 10 años.¹ Se deduce que si la tasa de respuesta puede ser aumentada mejorando la quimioterapia, la tasa de resección también aumentará. Sin embargo, se ven implicados numerosos factores de riesgo preoperatorios, y un resultado exitoso requiere la colaboración cuidadosa entre gastroenterólogos, oncólogos y cirujanos. En dos presentaciones separadas sobre este tema, el Prof. Thomas Gruenberger, Universidad de Viena, Austria (simposio satélite de la ESMO), y el Prof. Graeme Poston, University Hospital Aintree, Liverpool, Reino Unido (simposio satélite de la IHPBA), revisaron el acuerdo actual sobre este grupo de pacientes, junto con los datos de fase II; sugieren que Eribitux permitiría extender la supervivencia de los pacientes con CCRm.

¿Qué pacientes deberían ser operados y cuándo?

Una observación interesante proveniente de los datos del Paul Brousse Hospital fue que el número de ciclos de quimioterapia administrados no parece influir en la supervivencia después de la resección hepática en pacientes que inicialmente presentaban enfermedad no resecable, apuntó el Prof. Gruenberger. Si los pacientes responden, lo harán dentro de los 6 ciclos de quimioterapia. Este hallazgo es importante para minimizar la toxicidad relacionada con la quimioterapia a largo plazo y resulta relevante para los centros que administran quimioterapia durante varios meses antes de considerar la resección. El grado de respuesta clínica a la quimioterapia es otro factor que no parece influir en la supervivencia de los pacientes inicialmente no resecables;¹ el factor más importante en la determinación de la supervivencia es la posibilidad o no de resección.

El Prof. Poston dijo que la respuesta radiológica completa de las metástasis hepáticas del carcinoma colorrectal después de la quimioterapia, aunque represente una herramienta útil para evaluar la eficacia de la quimioterapia, no implica cura en la mayoría de los pacientes. Cuatro de cinco pacientes con una respuesta radiológica completa aún presentan enfermedad residual que recurrirá si no se realiza una resección. Nordlinger et al.² observaron enfermedad residual microscópica o macroscópica o recurrencia temprana in situ en 83% de las metástasis hepáticas con una respuesta radiológica completa aparente.

La selección de pacientes es crítica

Tanto el Prof. Gruenberger como el Prof. Poston describieron un importante metaanálisis realizado recientemente sobre todos los datos publicados referentes a los pacientes que pasaron a ser resecables después de la quimioterapia.³ El metaanálisis muestra que existe una correlación directa entre la tasa de respuesta a la quimioterapia y la subsiguiente tasa de resección después de la quimioterapia (Fig. 1). Los resultados también muestran que la selección de los pacientes es crítica. Los pacientes seleccionados con metástasis no extrahepáticas presentaron tasas de respuesta consistentemente más elevadas que los pacientes no seleccionados.

Se requiere un enfoque multidisciplinario

El Prof. Poston observó que actualmente la quimioterapia disponible puede permitir el rescate de 15-20% de los pacientes mediante cirugía de hígado. La predicción de la supervivencia global para estos pacientes es de alrededor del 30% a 5 años y 20% a 10 años. Los factores de diagnóstico preoperatorio, incluyendo la tasa de respuesta a la quimioterapia, pueden ayudar a predecir el beneficio de la cirugía hepática para estos

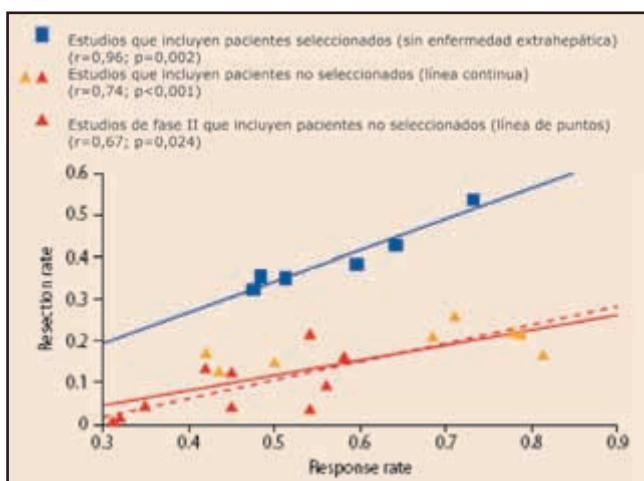


Figura 1. Tasa de resección hepática vs. tasa de respuesta a la quimioterapia en pacientes con CCRm: metaanálisis. Modificado para (3).

Tabla 1. Comparación de terapias dirigidas.

	Erbix	Bevacizumab
Anticuerpo	EGFR	Proteína VEGF
Actividad como agente único	Sí	?
Indicación registrada	Segunda/tercera línea	Primera línea
Respuesta con FOLFIRI	++	+
Respuesta con FOLFOX	++	+
Perioperatorio	Sin complicaciones	Posible hemorragia, complicaciones de cicatrización de herida
Eventos adversos específicos	Erupción similar al acné	Hipertensión, eventos tromboembólicos

Tabla 2. Ensayos en curso de fase II o III en el marco (neo)adyuvante.

	Acrónimo del estudio	Tamaño planificado de la muestra (n)	Ramas del tratamiento
Terapia neoadyuvante	EORTC BOS	100	FOLFOX + Erbitux FOLFOX + Erbitux + bevacizumab
	EMR 604-CELIM	108	FOLFOX + Erbitux FOLFIRI + Erbitux
Terapia adyuvante	PETACC-8	2000	FOLFOX-4 FOLFOX-4 + Erbitux
	NCCTG-147	2300	FOLFOX FOLFOX + Erbitux

pacientes. Sin embargo, los pacientes con metástasis hepática no resecable requieren un enfoque multidisciplinario con el compromiso de gastroenterólogos, oncólogos y cirujanos. Actualmente esto es obligatorio en Francia y en el Reino Unido, y es cada vez más requerido por ley en la Unión Europea.

La necesidad de colaboración efectiva entre cirujanos y oncólogos se encuentra reforzada por el hecho de que la cirugía debería ser cuidadosamente programada para optimizar los resultados. Esta cirugía debe realizarse en cuanto la metástasis sea resecable. Esperar hasta la obtención de una respuesta completa puede originar problemas para el cirujano. Por otro lado, la progresión del tumor conduce a un pobre resultado para el paciente, aun cuando la cirugía es potencialmente curativa.³ La resección realizada tan pronto como la metástasis se vuelve claramente resecable además evita la exposición prolongada al tratamiento y toxicidad potencial.⁴

¿Qué preguntas necesitan respuesta ahora?

El Prof. Poston comentó que la habilidad para convertir una enfermedad inoperable en resecable en pacientes con cáncer colorrectal utilizando nuevas drogas citotóxicas constituye un avance destacable. Sin embargo, quedan varias preguntas importantes respecto del tratamiento óptimo para esta población de pacientes. Por ejemplo:

- La posibilidad de resección está surgiendo como un nuevo criterio de valoración, pero ¿cómo debe ser definida?
- ¿Cuál es el papel de la ablación del tumor?
- ¿Podemos predecir la posibilidad de resección después de la quimioterapia en casos inicialmente operables o inoperables?

- ¿Qué régimen de quimioterapia debe usarse?
- ¿Debería administrarse quimioterapia antes y/o después de la cirugía?
- ¿Es 'neoadyuvante' el término correcto para pacientes que son inoperables antes de la cirugía?

Responder estas preguntas es una proposición desalentadora, observó el Prof. Poston. Junto con la hepatectomía, procedimiento quirúrgico estándar de oro, la quimioterapia puede ser administrada mediante diferentes rutas o en diferentes momentos. Para los cirujanos, existen muchas variables hepáticas, tales como tamaño y número de metástasis, márgenes de resección, compromiso lobular, alcance de la enfermedad, y la presencia de nódulos portales y metástasis extrahepáticas. La disponibilidad de diferentes agentes citotóxicos (irinotecan u oxaliplatino) y agentes dirigidos significa que existen muchas permutaciones posibles de combinación de regímenes de quimioterapia. Un cálculo aproximado sugiere que existen aproximadamente 2,4 millones de estrategias de tratamiento diferentes que requieren ser analizadas.

¿Cómo entra en esto Erbitux?

El Prof. Gruenberger explicó que en los estudios de fase II de los pacientes no seleccionados con metástasis no resecables (hígado y otras metástasis), Erbitux en combinación con los regímenes basados en 5-FU administrados como terapia de primera línea arrojó como resultado tasas de respuesta de entre 45 a 81% y tasas de resección de 23 a 24% de pacientes.⁵⁻⁸ Con tasas de respuesta que llegan a valores tan altos como el 80%,⁶ estos datos sugieren que si Erbitux fuera más usado en un grupo de pacientes seleccionados que en los no seleccionados, se podrían obtener tasas de resección que alcancen el 50% basados en las observaciones de Folprecht et al³ (Fig. 1).

La Tabla 1 brinda un resumen de las propiedades clave de Erbitux y bevacizumab, el único otro agente dirigido, actualmente aprobado en este marco.

Erbitux aumenta las tasas de respuesta y de resección

Actualmente se han reportado varios estudios de fase II con Erbitux en un marco de primera línea. Estos estudios proporcionan evidencia reproducible de que las combinaciones citotóxicas que incluyen Erbitux aumentan las tasas de respuesta en 10 a 30%, comparado con regímenes que no contienen Erbitux. Además, el agregado de Erbitux casi duplica el número de pacientes que pueden ser sometidos a resección hepática.

Los regímenes que incluyen Erbitux proporcionan altas tasa de resección, de aproximadamente 24% en pacientes no seleccionados en un marco de primera línea, ofreciendo a los pacientes seleccionados la posibilidad de resección hepática y supervivencia prolongada.

Un estudio de fase I/II de Erbitux en combinación con FOLFIRI como terapia de primera línea reportó una tasa de respuesta global confirmada del 45%, con una mediana de supervivencia global de 23 meses.⁷ El Prof. Gruenberger observó que la respuesta no podía ser confirmada en 5 pacientes debido a que habían sido sometidos a resección secundaria de metástasis. Erbitux, además, ha sido analizado en combinación con el régimen semanal de AIO/irinotecan.⁸ La tasa de respuesta global en este estudio fue del 67%, con una mediana de supervivencia global de 33 meses. Cinco (24%) pacientes fueron elegibles para resección secundaria de sus metástasis.

¿Se puede utilizar quimioterapia en forma segura en estos pacientes?

El Prof. Poston continuó con el análisis del estudio EPOC, en el que 364 pacientes con enfermedad resecable fueron asignados aleatoriamente a resección quirúrgica o a 6 ciclos de terapia neoadyuvante con FOLFOX-4 seguidos de cirugía dentro de las 4 semanas y otros 6 ciclos de quimioterapia.⁹ La tasa de complicación (21%) y la tasa de mortalidad operatoria (0,5%) en la rama de FOLFOX-4 concordaron con las tasas previamente reportadas en la literatura con la resección hepática sola. Estos datos importantes sugieren, por lo tanto, que la quimioterapia neoadyuvante en los pacientes sometidos a resección hepática es segura. Los datos preliminares de seguridad sobre Erbitux en este marco son alentadores. Los eventos adversos más comunes grado 3/4 reportados con regímenes de capecitabina y 5-FU fueron erupción similar al acné y diarrea.^{10,11} Estos datos sugieren que Erbitux puede combinarse en forma segura con regímenes de oxaliplatino y de irinotecan-fluoropirimidina, sin la aparición de toxicidades no previstas.

Ensayos en curso y ensayos futuros

Ambos presentadores describieron el programa extensivo de los ensayos en curso de fase II y III que investigan la eficacia de Erbitux en un marco neoadyuvante y adyuvante (Tabla 2). En el marco neoadyuvante, dos ensayos están investigando la seguridad de Erbitux más la terapia de combinación basada en fluoropirimidinas en pacientes con enfermedad resecable (EORTC BOS) o no resecable (EMR 604-CELIM). Otros dos ensayos (PETACC-8 y NCCTG-147) investigan la eficacia de la terapia adyuvante con FOLFOX con o sin Erbitux en pacientes con cáncer de colon de estadio III.

Conclusiones

El Prof. Gruenberger y el Prof. Poston concluyeron que los regímenes mejorados de quimioterapia aumentaron las tasas de resección para las metástasis hepáticas previamente no resecables, lo cual arrojó como resultado tasas mejoradas de supervivencia para pacientes con CCRm.

En el marco de primera línea, el agregado de Erbitux aumenta la eficacia de los regímenes de quimioterapia basados en irinotecan y oxaliplatino. Los regímenes que incluyen Erbitux proporcionan tasas elevadas de resección de alrededor del 24% en pacientes no seleccionados en el marco de primera línea, ofreciendo a los pacientes seleccionados la posibilidad de resección de hígado y una supervivencia prolongada. Erbitux resulta bien tolerado con efectos secundarios predecibles y tratables. Se ha iniciado un programa extensivo de ensayos para investigar aún más la eficacia de Erbitux en marcos de primera línea, neoadyuvantes y adyuvantes.

Bibliografía

1. Adam R et al. (2004) *Ann Surg* 240: 644-657. Discussion 657-658
2. Nordlinger B et al. (2006) *J Clin Oncol* 24; Suppl 18S: Abstract 3501
3. Folprecht G et al. (2005) *Ann Oncol* 16: 1311-1319
4. Bilchik AJ et al. (2006) *J Clin Oncol* 23: 9073-9078. Erratum in: *J Clin Oncol* 2006; 24: 1648
5. Cervantes A et al. (2005) *Eur J Cancer* 3; Suppl 181 Abstract 642
6. Dittich C et al. (2006) *Proc WCGIC: Abstract O-019*
7. Peeters M et al. (2005) *Eur J Cancer* 3; Suppl, 188: Abstract 664
8. Folprecht G et al. (2006) *Ann Oncol* 17: 450-456
9. Nordlinger B et al. (2005) *J Clin Oncol* 23 (Suppl 16S, Part I): Abstract 3528
10. Helbling D et al. (2006) *Ann Oncol* 17 (S9): Abstract 3280
11. Fischer von Weik

Sunitinib versus interferón- α en el carcinoma renal metastásico

Robert J. Motzer, Thomas E. Hutson, Piotr Tomczak, M. Dror Michaelson, Ronald M. Bukowski, Olivier Rixe, Stéphane Oudard, Sylvie Negrier, Cezary Szczylik, Sindy T. Kim, Isan Chen, Paul W. Bycott, Charles M. Baum, Robert A. Figlin.*

Del Centro Oncológico Memorial Sloan-Kettering, Nueva York (R.J.M.); Centro Oncológico Baylor Sammons-Texas Oncology, Dallas (T.E.H.); Klinika Onkologii Oddzial Chemioterapii, Poznan, Polonia (P.T.); Centro Oncológico del Hospital General de Massachusetts, Boston (M.D.M.); Fundación de la Clínica Cleveland, Cleveland (R.M.B.); Hospital Pitié-Salpêtrière (O.R.) y Hospital Europeo Georges Pompidou (S.O.) - ambos en París; Centro Léon Bérard, Lyon, Francia (S.N.); Instituto Militar de Medicina, Varsovia, Polonia (C.S.); Pfizer Global Research and Development, La Jolla, California (S.T.K., I.C., P.W.B., C.M.B.); y Centro Oncológico Integral City of Hope, Los Ángeles (R.A.F.).

Resumen

Antecedentes. En dos estudios no controlados, el malato de sunitinib ha demostrado actividad en pacientes con carcinoma renal metastásico; por tal razón se justifica compararlo con el interferón- α en un ensayo de fase 3.

Métodos. Se incorporaron 750 pacientes con carcinoma renal metastásico sin tratamiento previo en un ensayo de fase 3, multicéntrico y aleatorizado, y se les administraron ciclos reiterados de 6 semanas de sunitinib (a una dosis de 50 mg, vía oral, una vez al día durante 4 semanas, seguidos de 2 semanas sin tratamiento) o interferón- α (a una dosis de 9 MU, vía subcutánea, tres veces por semana). El criterio principal de valoración fue la sobrevida sin progresión de enfermedad. Los criterios de valoración secundarios fueron la tasa de respuesta objetiva, la sobrevida global, los resultados informados por los pacientes y la tolerancia (seguridad).

Resultados. La mediana de sobrevida sin progresión de enfermedad fue significativamente más prolongada en el grupo sunitinib (11 meses) que en el grupo interferón- α (5 meses), lo que correspondió a un índice de riesgo de 0,42 (intervalo de confianza del 95%: 0,32-0,54; $P < 0,001$). El sunitinib también se asoció con una tasa de respuesta objetiva mayor que la del interferón- α (31% versus 6%; $P < 0,001$). El porcentaje de pacientes con cansancio relacionado con el tratamiento de grado 3 o 4 fue significativamente mayor en el grupo tratado con interferón- α , pero la diarrea fue más frecuente en el grupo sunitinib ($P < 0,05$). Los pacientes del grupo sunitinib comunicaron una calidad de vida significativamente mejor que la informada por los del grupo interferón- α ($P < 0,001$).

Conclusiones. La sobrevida sin progresión de enfermedad fue más prolongada y las tasas de respuesta fueron mayores en los pacientes con carcinoma renal metastásico que recibieron sunitinib que en los medicados con interferón- α [Números del registro público de ensayos clínicos (ClinicalTrials.gov): NCT00098657 y NCT00083889].

El carcinoma renal (adenocarcinoma renal, tumor de Grawitz o carcinoma de células renales) es la neoplasia maligna más común del riñón.¹ Hasta un 30% de los afectados debutan con enfermedad metastásica,^{2,3} y las recidivas ocurren en aproximadamente el 40% de los pacientes tratados por un tumor localizado.^{2,4} Dado que el carcinoma renal es sumamente resistente a la quimioterapia, la interleuquina-2 o el interferón- α se emplean ampliamente como tratamiento de primera línea en la enfermedad metastásica. Las tasas de respuesta con estas citoquinas son bajas (5-20%), y la mediana de la sobrevida global es de aproximadamente 12 meses.⁵⁻⁹

No ha habido tratamientos alternativos para el carcinoma renal resistente a las citoquinas. En dos ensayos recientes no controlados, el malato de sunitinib, un agente antiangiogénico, mostró actividad clínica en pacientes que habían recibido tratamiento previo con citoquinas.^{10,11} En un análisis combinado de estos dos estudios de fase 2 sobre el sunitinib, la tasa de respuesta objetiva fue del 42%.¹¹ Esta tasa supera las comunicadas para las citoquinas como tratamiento de primera línea de la enfermedad metastásica.^{5,7,9}

El sunitinib es un inhibidor de las tirosina-quinazas que incluyen a los receptores del factor de crecimiento vasculoendotelial [vascular endothelial growth factor receptor (VEGFR)] y del factor de crecimiento plaquetario [platelet-derived growth factor receptor (PDGFR)], que se administra por vía oral.¹²⁻¹⁴ Estas quinazas del receptor de tirosina tienen un papel central en la patogenia del carcinoma de células claras, el tipo histológico predominante del carcinoma renal, a través del compromiso del gen de von Hippel-Lindau (VHL). El VHL está inactivado por delección, mutación o metilación en hasta el 80% de los casos esporádicos de carcinoma de células claras. Este gen oncosupresor codifica una proteína que participa en la regulación de la producción del factor de crecimiento vasculoendotelial (VEGF; por su sigla en inglés), el factor de crecimiento plaquetario (PDGF; por su sigla en inglés), y varias proteínas más inducibles por la hipoxia.

La inactivación del gen VHL causa sobreexpresión de estos agonistas del VEGFR y el PDGFR, y la estimulación resultante persistente de los receptores puede promover angiogénesis tumoral, crecimiento neoplásico y metástasis.¹⁵⁻¹⁸ Yang y col.¹⁹ demostraron que el bevacizumab, un anticuerpo anti-VEGF, es eficaz en el carcinoma renal. Todas estas consideraciones tornan a los receptores para el VEGF y el PDGF blancos lógicos en el tratamiento del carcinoma renal de células claras.

Se comunican los resultados de un ensayo aleatorizado de fase 3 sobre sunitinib comparado con interferón- α , como tratamiento de primera línea del carcinoma renal metastásico. El interferón- α fue seleccionado para la comparación porque se lo emplea ampliamente como tratamiento estándar para el carcinoma renal metastásico. Las tasas de respuesta, la mediana de la sobrevida sin progresión de enfermedad y la sobrevida global propias del tratamiento de primera línea con interferón- α han sido tipificadas a partir del amplio uso de este fármaco como elemento de compara-

ción en ensayos de fase 3 previos.²⁰

Palabras clave: sunitinib, interferón, carcinoma renal metastásico.

Métodos

Pacientes

La población del estudio comprendió pacientes mayores de 18 años de edad y con carcinoma renal metastásico con componente histológico de células claras, confirmado por los centros participantes. Los pacientes que no habían recibido medicación previa con tratamiento sistémico para el carcinoma renal se incorporaron al estudio. Otros criterios de elegibilidad fueron la existencia de enfermedad mensurable, un estado de desempeño ECOG [Eastern Cooperative Oncology Group (Grupo Oncológico Cooperativo del Este)] de 0 o 1, y funciones hematológica, hemostática, hepática, renal y cardíaca adecuadas. Los pacientes fueron no elegibles si presentaban metástasis encefálicas, hipertensión $\leq 1,5$ veces el límite superior de los valores normales, el estado de desempeño ECOG (0 versus 1) y la nefrectomía previa (sí versus no). Los pacientes fueron asignados aleatoriamente en una proporción 1:1 a recibir sunitinib o interferón- α . Para lograr el equilibrio dentro de los estratos se emplearon bloques de 4 permutados al azar.

El sunitinib se administró en forma oral a una dosis de 50 mg, una vez al día, independientemente de las comidas, en ciclos de 6 semanas, con 4 semanas de tratamiento seguidas por 2 semanas sin tratamiento. El fármaco fue provisto por el laboratorio Pfizer, auspiciante del ensayo. En este estudio se utilizó interferón- α -2a existente en el mercado (Roferon-A, Roche) que también fue provisto por el auspiciante. El interferón- α se administró en inyección subcutánea, tres veces por semana, en días no consecutivos a 3 MU por dosis durante la primera semana, 6 MU por dosis la segunda semana y 9 MU por dosis posteriormente. Para el manejo de los episodios adversos se permitió una reducción de la dosis de sunitinib (a 37,5 mg y luego a 25 mg diarios) o del interferón- α (a 6 MU y luego a 3 MU tres veces por semana), según el tipo y la gravedad de los episodios adversos, y de acuerdo con un nomograma especificado en el protocolo. El tratamiento en ambos grupos se continuó hasta que se produjeran: la progresión de la enfermedad, episodios adversos inaceptables o el retiro del consentimiento. El estudio fue aprobado por el consejo de revisión institucional o el comité de ética de los diferentes centros participantes y se realizó de acuerdo con lo establecido en la Declaración de Helsinki y en las pautas de Práctica Clínica Correcta.

Eficacia, tolerancia y calidad de vida

El criterio principal de valoración fue la sobrevida sin progresión de enfermedad, definida como el lapso desde la aleatorización hasta la primera documentación de progresión objetiva de la enfermedad o hasta el óbito por cualquier causa, cualquiera que se produjese primero. Los criterios de valoración secundarios fueron la tasa de respuesta objetiva, la sobrevida global, los resultados informados por los pacientes y la tolerancia (seguridad).

Se evaluó la respuesta tumoral según los Criterios de Evaluación de la Respuesta en Tumores Sólidos [Response Evaluation Criteria in Solid Tumors (RECIST)].²¹ Las evaluaciones tumorales se realizaron mediante estudios por imágenes al inicio, en el día 28 de los ciclos 1-4 y cada dos ciclos posteriormente hasta la finalización del tratamiento. Asimismo, se emplearon tales evaluaciones para confirmar una respuesta (por lo menos 4 semanas después de la documentación inicial) y toda vez que se sospechase progresión de la enfermedad. La respuesta fue evaluada por Rad-Pharm, un grupo radiológico independiente no interesado (revisión central independiente), y por los médicos tratantes (evaluaciones de los

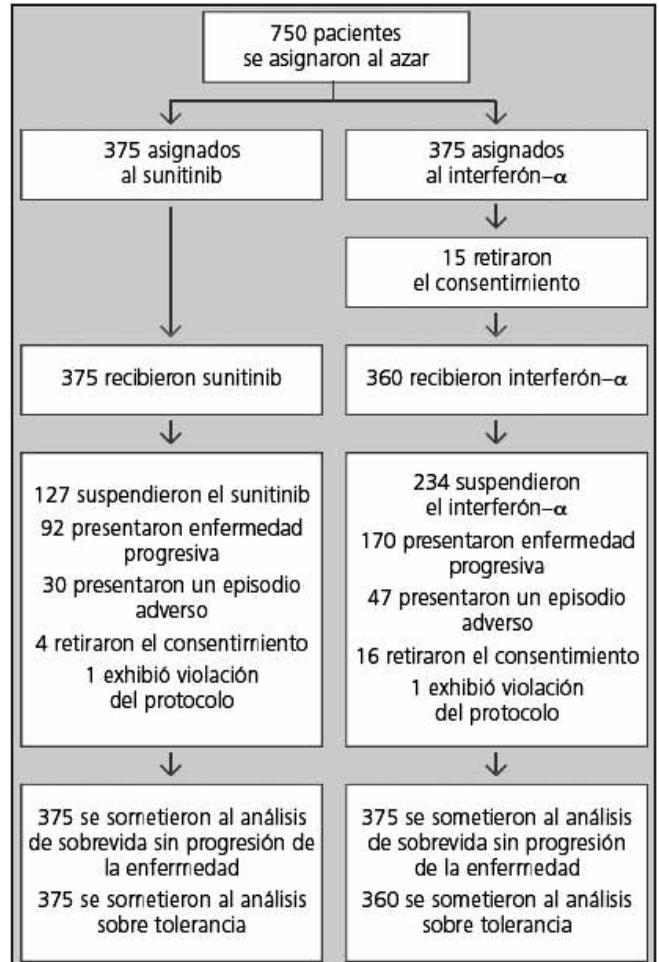


Figura 1. Incorporación de pacientes y resultados.

investigadores). Los radiólogos no interesados desconocían las asignaciones a los grupos de estudio.

La tolerancia se evaluó a intervalos regulares mediante la documentación de episodios adversos, examen físico, radiografías y ventriculograma radioisotópico (escaneo con tecnecio 99 y adquisición por disparo múltiple). Los análisis de laboratorio (determinaciones hematológicas y serológicas) fueron realizados durante todo el estudio por un laboratorio central. Los episodios adversos se clasificaron por grados mediante los Criterios de Terminología Común para Episodios Adversos del Instituto Nacional del Cáncer, versión 3.0.

La calidad de vida relacionada con la salud se evaluó mediante los cuestionarios de Evaluación Funcional de la Oncoterapia, versión General [Functional Assessment of Cancer Therapy - General (FACT-G)] y FACT-Índice de Síntomas Renales [Kidney Symptom Index (FKSI)],^{22,23} que se administraron antes de la aleatorización, en los días 1 y 28 de cada ciclo, y al final del tratamiento.

Análisis estadístico

Estudios retrospectivos han mostrado que la mediana de sobrevida sin pro-

Tabla 1. Características clínicas y demográficas basales.*

Variable	Sunitinib (N = 375)	Interferón-α (N = 375)
Sexo — N° (%)		
Hombres	267 (71)	269 (72)
Mujeres	108 (29)	106 (28)
Mediana de la edad — años (límites)	62 (27-87)	59 (34-85)
Estado de desempeño ECOG — N° (%)		
0	231 (62)	229 (61)
1	144 (38)	146 (39)
Nefrectomía previa — N° (%)	340 (91)	335 (89)
Radioterapia previa — N° (%)	53 (14)	54 (14)
Sitios habituales de las metástasis — N° (%)		
Pulmón	292 (78)	298 (79)
Hígado	99 (26)	90 (24)
Hueso	112 (30)	112 (30)
Ganglio linfático	218 (58)	198 (53)
N° de sitios de enfermedad — N° (%)		
1	55 (15)	72 (19)
2	106 (28)	112 (30)
≥ 3	214 (57)	191 (51)
Factores de riesgo MSKCC — N° (%)†		
0 (favorable)	143 (38)	121 (34)
1-2 (intermedio)	209 (56)	212 (59)
≥ 3 (escaso)	23 (6)	25 (7)

* ECOG significa Grupo Oncológico Cooperativo del Este (Eastern Cooperative Oncology Group).
 † Hubo datos faltantes en 17 pacientes del grupo interferón-α. Los factores de riesgo que se asocian con una menor supervivencia según la clasificación de riesgo del Centro Oncológico Memorial Sloan-Kettering (MSKCC)²⁰ son: baja concentración de hemoglobina sérica, alta concentración corregida de calcio sérico, elevada concentración de lactato-deshidrogenasa sérica, bajo estado de desempeño e intervalo de no más de un (1) año entre el diagnóstico y el tratamiento.

Tabla 2. Episodios adversos y anomalías de laboratorio seleccionadas.*

Variable	Sunitinib (N = 375)			Interferón-α (N = 368)		
	Todos los grados	Grado 3	Grado 4	Todos los grados	Grado 3	Grado 4
Episodios adversos						
Cansancio	53	5	0	12	0	0
Convulsión	51	7	0	53	11	1
Náuseas	44	3	0	33	1	0
Estomatitis	25	1	0	2	1	0
Vértigo	24	4	0	10	1	0
Hipertensión	24	8	0	1	1	0
Síndrome mano-pie	20	5	0	1	0	0
Inflamación de mucosas	20	2	0	1	1	0
Exantema	19	1	1	6	1	0
Astenia	17	4	0	20	4	0
Xerodermia	16	1	0	5	0	0
Pigmentación cutánea	16	0	0	0	0	0
Cambios del color del cabello	14	0	0	1	0	0
Epistaxis	12	1	0	1	0	0
Olor en un miembro	11	1	0	3	0	0
Cefalea	11	0	0	14	0	0
Xerostomía	11	0	0	6	1	0
Mareo en la fracción de eyeción	10	2	0	3	1	0
Pirexia	7	1	0	34	0	0
Escalofríos	6	1	0	29	0	0
Mialgia	5	1	0	16	1	0
Afección de tipo gripal	1	0	0	7	1	0
Anomalías de laboratorio						
Leucopenia [‡]	28	5	0	56	2	0
Neutropenia [‡]	22	11	1	46	7	0
Anemia	21	3	1	64	4	1
Creatinina aumentada	66	1	0	49	1	0
Trombocitopenia [‡]	65	8	0	21	0	0
Linfopenia [‡]	60	12	0	63	22	0
Lipasa aumentada [‡]	52	13	3	42	5	1
Aspartato-aminotransferasa aumentada	52	2	0	34	2	0
Alanina aminotransferasa aumentada	46	2	1	39	2	0
Fosfatasa alcalina aumentada	42	2	0	35	2	0
Ácido úrico aumentado	41	0	0	31	0	0
Hipopotasemia	36	4	1	33	6	0
Amilasa aumentada [‡]	33	4	1	28	2	1
Bilirrubina total aumentada	19	1	0	2	0	0

* Se listan todos los episodios adversos relacionados con el tratamiento de interés y los ocurridos en por lo menos el 10% de los pacientes del grupo sunitinib. Toda la gravedad se gradó según los Criterios de Toxicología Común para Episodios Adversos del Instituto Nacional del Cáncer, versión 3.0.
 † La comparación entre el grupo sunitinib y el grupo interferón-α fue significativa (P < 0,05) con el empleo de la prueba exacta de Fisher aplicada a la suma de los episodios adversos de grados 3 y 4. La significación de la comparación entre los grupos de tratamiento para "todos los grados" de los episodios adversos no se muestra.
 ‡ Se usó el término "aumentada" para referirse a los episodios de laboratorio.

gresión de enfermedad fue de 4,7 meses para casi 500 pacientes con carcinoma renal avanzado que recibieron interferón-α como tratamiento de primera línea.²⁰

Para el presente estudio, se determinó que se requerirían 471 episodios (progresión de la enfermedad u óbito por cualquier causa) para detectar, con un poder del 90%, un incremento clínicamente relevante en la supervivencia sin progresión de enfermedad de 4,7 a 6,2 meses en pacientes tratados con sunitinib, mediante el empleo de una prueba del orden logarítmico no estratificada, bilateral, con un grado de significación general de 0,05. Con una asignación aleatoria a los grupos de estudio de 1:1, se calculó que era

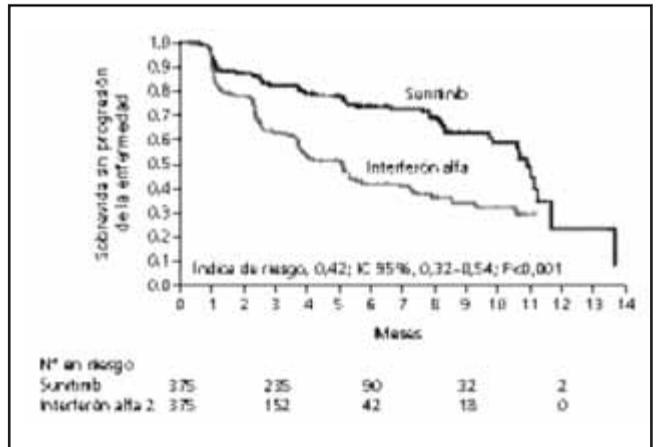


Figura 2. Cálculos según el método de Kaplan-Meier de supervivencia sin progresión de enfermedad (revisión central independiente).

menester incorporar 690 pacientes para observar 471 episodios. El criterio principal de valoración se analizó en todos los pacientes asignados a un grupo de estudio, según el principio de intención de tratar. Se empleó una revisión central a ciegas de las imágenes radiológicas para evaluar el criterio principal de valoración y la tasa de respuesta objetiva. Los análisis sobre la tolerancia se efectuaron sobre la base del tratamiento recibido en realidad. Los estudios sobre el lapso hasta el episodio se realizaron mediante el método de Kaplan-Meier. Se exploraron las posibles influencias de las características de los pacientes al inicio -como edad, sexo y factores de riesgo conocidos^{20,24}- sobre la supervivencia sin progresión de la enfermedad mediante una prueba del orden logarítmico estratificada²⁵ y un modelo de regresión de Cox.²⁶

El porcentaje de pacientes que presentaron una respuesta tumoral objetiva en cada grupo de tratamiento se comparó mediante el método de la χ^2 de Pearson. Para el análisis de los datos sobre calidad de vida relacionada con la salud, se emplearon modelos de efectos mezclados y medidas reiteradas para probar las diferencias globales entre los dos grupos de tratamiento.^{27,28} Todos los valores P comunicados son bilaterales y no se ajustaron para pruebas múltiples. La fecha límite para los datos del análisis provisorio planeado fue el 15 de noviembre de 2005. Se planificaron tres análisis programados; este informe brinda los resultados del segundo análisis.

El grado de significación nominal para los análisis provisorios se determinó mediante el procedimiento de Lan-DeMets con una pauta de corte de O'Brien-Fleming.²⁹ Una vez que el análisis provisorio fue realizado y discutido con el comité de monitoreo de los datos y la tolerancia, se permitió que los pacientes del grupo interferón-α se pasaran al grupo sunitinib. Los autores con posición académica y el auspiciante fueron conjuntamente responsables del diseño del estudio y el desarrollo del protocolo. Los datos se recogieron mediante formularios para informe de casos y fueron analizados por el auspiciante. La decisión de publicar los datos del ensayo y las decisiones finales respecto del contenido del manuscrito fueron realizadas por el investigador principal en consulta con los otros autores. Todos los autores tuvieron acceso a los datos primarios y se responsabilizaron por la veracidad e integridad de los datos comunicados.

Resultados

Pacientes

Entre agosto de 2004 y octubre de 2005, se incorporaron 750 pacientes en 101 centros de Australia, Brasil, Canadá, Europa y los Estados Unidos, con

Tabla III. Mejor respuesta tumoral.*

Respuesta	Revisión central independiente [†]		Evaluación del investigador	
	Sunitinib (N = 335)	Interferón- α (N = 327)	Sunitinib (N = 374)	Interferón- α (N = 373)
	Número de pacientes (%)			
Respuesta objetiva [‡]	103 (31)	20 (6)	137 (37)	33 (9)
Respuesta completa	0	0	1 (<1)	0
Respuesta parcial	103 (31)	20 (6)	136 (36)	33 (9)
Enfermedad estable	160 (48)	160 (49)	176 (47)	213 (57)
Enfermedad progresiva o enfermedad que no pudo evaluarse	72 (21)	147 (45)	61 (16)	127 (34)

* La respuesta tumoral se evaluó según los Criterios de Evaluación de la Respuesta en Tumores Sólidos [Response Evaluation Criteria in Solid Tumors (RECIST)]. Se listan los números de pacientes con enfermedad mensurable al inicio (basal). Las diferencias en los números de pacientes para la revisión central independiente y para la evaluación del investigador se debieron predominantemente a la disponibilidad de los estudios por imágenes.

[†] Los estudios por imágenes de 88 pacientes no fueron enviados o no habían sido evaluados por la revisión central al tiempo de efectuarse el análisis.

[‡] $P < 0,001$ para la comparación entre el grupo sunitinib y el grupo interferón- α en ambas evaluaciones.

375 pacientes en cada grupo de tratamiento (Figura 1). Los 375 pacientes del grupo sunitinib recibieron, por lo menos, una dosis del fármaco del estudio. Quince pacientes (4%) del grupo interferón- α retiraron su consentimiento antes de comenzar el tratamiento; los 360 pacientes restantes recibieron, por lo menos, una dosis de interferón- α . Los grupos de tratamiento se equilibraron respecto de las características basales demográficas y de enfermedad (Tabla I).

Duración del tratamiento

En el momento del análisis, la mediana de la duración del tratamiento fue de 6 meses (intervalo: 1-15) en el grupo sunitinib y de 4 meses (intervalo: 1-13) en el grupo interferón- α . El tratamiento estaba en curso en 248 pacientes del grupo sunitinib (66%) y en 126 pacientes del grupo interferón- α (34%). Las causas de la suspensión del tratamiento fueron enfermedad progresiva (en 25% de los pacientes del grupo sunitinib y 45% del grupo interferón- α ; $P < 0,001$), eventos adversos (8 y 13%, respectivamente; $P = 0,05$), retiro del consentimiento (1 y 8%, respectivamente; $P < 0,001$) y violación del protocolo (< 1% en cada grupo).

Eventos adversos

La mayor parte de los eventos adversos generales de todos los grados se produjeron más frecuentemente en el grupo sunitinib que en el grupo interferón- α (Tabla II). El porcentaje de pacientes con eventos adversos de grado 3 o 4 fue relativamente bajo en ambos grupos. El cansancio de grado 3 o 4 relacionado con el tratamiento fue significativamente mayor entre los pacientes del grupo interferón- α que entre los del grupo sunitinib (12% versus 7%; $P < 0,05$). Los pacientes del grupo sunitinib presentaron, respecto de los del grupo interferón- α , mayores índices de diarrea de grado 3 (5% versus ningún caso), vómitos (4% versus 1%), hipertensión (8% versus 1%) y síndrome mano-pie (5% versus ningún caso; $P < 0,05$ para todas las comparaciones).

La incidencia de una disminución de grado 3 en la fracción de eyección ventricular izquierda fue similar en el grupo sunitinib y en el grupo interferón- α (2 y 1%, respectivamente). En el grupo sunitinib, esta disminución no se asoció con secuelas clínicas y revirtió al modificar la dosis o suspender el tratamiento. No se comunicaron episodios de grado 4 en esta categoría. Como se esperaba, los eventos adversos que se asocian típicamente con el interferón- α -como pirexia, escalofríos, mialgia y síntomas de tipo gripal- fueron todos comunicados más frecuentemente en el grupo del interferón- α que en el grupo sunitinib, pero la intensidad de los sínto-

mas fue generalmente de leve a moderada.

La leucopenia, neutropenia y trombocitopenia de grados 3 o 4 se produjeron más frecuentemente en el grupo sunitinib que en el grupo interferón- α ($P < 0,05$ para todas las comparaciones). La neutropenia de grado 3 o 4 se observó en 12% de los pacientes del grupo sunitinib y en 7% de los del grupo interferón- α ; el fenómeno se asoció con fiebre en 2 pacientes medicados con sunitinib. La linfopenia de grado 3 ocurrió con mayor frecuencia en los tratados con interferón- α ($P < 0,05$).

Un total de 38% de los pacientes del grupo sunitinib y 32% del grupo interferón- α tuvieron una interrupción de dosis debido a eventos adversos, mientras que el 32 y el 21%, respectivamente, tuvieron una reducción de la dosis.

Eficacia

Tasa de respuesta objetiva

El tratamiento con sunitinib se asoció con una tasa de respuesta objetiva mayor que la del interferón- α , según fuera evaluado mediante la revisión central a ciegas de los estudios por imágenes: 31% en el grupo sunitinib [intervalo de confianza del 95% (IC95%): 26-36] y 6% en el grupo interferón- α (IC95%: 4-9; $P < 0,001$) (Tabla III). Los resultados de la evaluación del investigador fueron similares (37 y 9%, respectivamente; $P < 0,001$).

Sobrevida global y sin progresión de la enfermedad

La mediana de supervivencia sin progresión de enfermedad (según fuera evaluado por la revisión central a ciegas de los estudios por imágenes) fue de 11 meses en el grupo sunitinib (IC95%: 10-12) y de 5 meses en el grupo interferón- α (IC95%: 4-6), lo que corresponde a un índice de riesgo de 0,42 (IC95%: 0,32-0,54; $P < 0,001$) (Figura 2). Los resultados fueron similares en los análisis según el criterio de los investigadores: 11 meses (IC95%: 8-14) y 4 meses (IC95%: 4-5), respectivamente, con un índice de riesgo de 0,42 (IC 95%: 0,33-0,52; $P < 0,001$).

En el momento del análisis, ningún grupo había alcanzado la mediana de supervivencia global; el 13% de los pacientes del grupo sunitinib y el 17% de los del grupo interferón- α habían fallecido. Hubo una tendencia hacia una supervivencia mejorada con el sunitinib (índice de riesgo para óbito de 0,65; IC95%: 0,45-0,94; $P = 0,02$), la comparación no cumplió con el grado de significación preestablecido para este análisis provisorio. Cuando los datos se hallen bien determinados se informará el análisis de supervivencia definitivo.

Resultados según los factores de riesgo

Se analizó la influencia de las características clínicas al inicio y de los factores pronósticos identificados previamente²⁰ sobre el efecto del tratamiento mediante un modelo de riesgos proporcionales de Cox, con control para cada factor a la vez. La ventaja del sunitinib sobre el interferón- α se observó en todos los subgrupos de pacientes.

Los pacientes se agruparon según categorías de riesgo pronóstico sobre la base de los criterios del Centro Oncológico Memorial Sloan-Kettering [Memorial Sloan-Kettering Cancer Center (MSKCC)].²⁰ Las tres categorías de riesgo pronóstico (favorable, intermedio y escaso) se asignaron según las características clínicas basales (Tabla I). En los tres grupos de riesgo pronóstico, la mediana de la sobrevida sin progresión de la enfermedad fue mayor para los pacientes tratados con sunitinib que para los medicados con interferón- α . En los pacientes con características de riesgo favorables, la mediana de sobrevida sin progresión de enfermedad no había sido alcanzada por 143 pacientes en el grupo sunitinib en el momento del análisis, comparados con una mediana de sobrevida de 8 meses para 121 pacientes en el grupo interferón- α (índice de riesgo para progresión de enfermedad, 0,37; IC 95%: 0,21-0,64). En el grupo de riesgo intermedio, los valores respectivos de la mediana para los 209 pacientes del grupo sunitinib y los 212 pacientes del grupo interferón- α fueron de 11 y 4 meses, con un índice de riesgo en el grupo sunitinib de 0,39 (IC95%: 0,28-0,54). En el grupo con escaso riesgo, los valores respectivos de la mediana para los 23 pacientes del grupo sunitinib y los 25 pacientes del grupo interferón- α fueron de 4 meses y 1 mes, con un índice de riesgo de 0,53 (IC95%: 0,23-1,23). Estos resultados subrayan la eficacia del sunitinib, respecto del interferón- α , independientemente de las características iniciales de los pacientes o de los factores pronósticos.

Calidad de vida

La calidad de vida relacionada con la salud fue significativamente mejor en el grupo sunitinib que en el grupo interferón- α ($P < 0,001$), según informaron los pacientes en las evaluaciones posteriores al inicio mediante el empleo de los cuestionarios FACT-G y FKSÍ. Los puntajes más altos (indican mejor calidad de vida) en el grupo sunitinib para los síntomas relacionados con el carcinoma renal y la calidad de vida global fueron clínicamente significativos, sobre la base de las pautas establecidas.^{22,23,30}

Discusión

Este ensayo aleatorizado de fase 3 muestra que los pacientes con carcinoma renal metastásico previamente no tratados que recibieron sunitinib presentaron una mayor sobrevida sin progresión de enfermedad que la de quienes recibieron interferón- α . La mediana de sobrevida sin progresión de enfermedad en el grupo sunitinib (11 meses) fue 6 meses más prolongada que la del grupo interferón- α (5 meses). Esta mejora fue superior a la esperada -empleada para calcular el número de pacientes necesarios para el ensayo- por lo cual cumplió el criterio principal de valoración del estudio en el análisis provisorio.

Este ensayo también demuestra una tasa de respuesta objetiva mayor y mejores resultados comunicados por los pacientes en el grupo sunitinib que en el grupo interferón- α . En tres ensayos sobre sunitinib como tratamiento de primera y de segunda líneas se han observado tasas de respuesta del orden del 30-40%.^{10,11} Estas tasas son sustancialmente mayores que las comunicadas para otras citoquinas o agentes quimioterapéuticos.³¹ Los puntajes sistemáticamente mayores para los resultados comunicados por el paciente en el grupo sunitinib indicaron un sentido del bienestar mejorado, que fue influido por los factores relacionados con el perfil

de efectos adversos y la eficacia del sunitinib. En el tratamiento con sunitinib se observaron hipertensión, síndrome mano-pie, vómitos y diarrea, como ya fuera informado.^{10,11} El porcentaje de eventos adversos con sunitinib de grados 3 o 4 osciló entre el 1 y el 13% para todas las categorías (Tabla II). La mayor parte de los eventos adversos relacionados con el sunitinib mejoraron al interrumpir o modificar la dosis; el tratamiento se suspendió en menos del 10% de los pacientes debido a eventos adversos. El grupo de sujetos de este estudio consistió en una población relativamente no seleccionada de pacientes con carcinoma renal metastásico. La mediana de la edad y la distribución por sexo fueron las típicas para este tipo de cáncer y se permitió que los pacientes con afecciones coexistentes (por ejemplo, hipertensión y diabetes) ingresaran al estudio, en la medida en que esas afecciones estuvieran controladas médicamente. Más aún, cuando se examinaron los resultados según los factores pronósticos y los grupos de riesgo conocidos, la ventaja del sunitinib abarcó todos los subgrupos de pronóstico clínico estudiados, si bien el número de pacientes en el grupo de escaso riesgo fue pequeño.

El tratamiento con citoquinas ha sido la medicación estándar para el carcinoma renal metastásico durante los últimos veinte años. La monoterapia con interferón- α se ha asociado con mejora de la sobrevida en 123 pacientes con carcinoma renal avanzado, respecto de una variedad de diferentes fármacos testigo.³²⁻³⁴ Sin embargo, los ensayos previos no han mostrado la superioridad entre sí de alguno de los tratamientos con citoquinas (interferón- α o interleuquina-2).^{9,35} El interferón- α se escogió como elemento de comparación para este ensayo sobre la base de estos datos y por su extendida utilización, dado que es el menos tóxico de los tratamientos con citoquinas existente. En 1992, la FDA (Administración de Fármacos y Alimentos de los EE.UU.) aprobó el empleo de altas dosis de interleuquina-2 para el tratamiento del carcinoma renal sobre la base de datos de estudios de fase 2, que mostraban una remisión completa prolongada en aproximadamente el 7% de los pacientes tratados.^{9,36} El empleo de altas dosis de interleuquina-2 se ha visto limitado por los significativos eventos adversos cardiorrespiratorios.^{32,37} El tema de los méritos relativos de las altas dosis de interleuquina-2 y el sunitinib para pacientes elegibles para el tratamiento con altas dosis de interleuquina-2 no ha sido zanjado, dado que ambos agentes han demostrado ser beneficiosos según diferentes criterios de valoración. Datos adicionales sobre la duración de la respuesta al sunitinib y el resultado a largo plazo pueden arrojar más luz sobre las ventajas para la sobrevida asociadas con cada tratamiento.

El carcinoma renal de células claras sobreexpresa muchos receptores celulares relacionados con la angiogénesis y el mantenimiento del microambiente vascular tumoral. El sunitinib es uno de varios agentes (como el sorafenib y el bevacizumab) que actúan selectivamente sobre la actividad de los factores de crecimiento angiogénico y muestran resultados favorables en los ensayos clínicos con pacientes con carcinoma renal de células claras. Los datos de estos ensayos^{9,38} indican que la inhibición de la angiogénesis es una estrategia promisoriosa para el tratamiento del carcinoma renal de células claras. Se justifica la realización de estudios adicionales para evaluar las relaciones entre la respuesta al sunitinib, las anomalías genéticas y la expresión de los factores de crecimiento angiogénico en el carcinoma renal metastásico.

Apéndice

Además de los autores, los siguientes investigadores participaron en el estudio: Australia - A. Boyce, I. Davis, P. Mainwaring, N. Pavlakis, K. Pittman, G. Toner, S. Troon; Brasil - C. Barrios, D. Herchenhorn, M. Zereu; Canadá - G. Bjarnason, S. Ernst, C. Kollmannsberger, A. Lavoie, H.

Martins, D. Ruether, F. Saad, J. Sutherland, I. Tannock, P. Venner; Francia - L. Geoffrois, B. Laguerre, F. Rolland; Alemania - W. Eberhardt, V. Gruenwald, G. Jakse, M. Ringhoffer; Italia - G. Carteni, P. Conte, G. Gasparini, C. Porta, E. Ruggeri, C. Sternberg; Polonia - T. Demkow, J. Lorenz, M. Mazurkiewicz, A. Pluzanska, J. Rolski, E. Solska; Rusia - O. Gladkov, A. Kaprin, P. Karlov, O. Karyakin, M. Lichinitser, V. Moiseyenko, I. Rusakov, E. Slonimskaya; España - D. Castellano, X. García del Muro, J.L. González-Larriba, J.A. Moreno-Nogueira, J.L. Pérez-Gracia; Reino Unido - J. Barber, T. Eisen, P. Harper, R. Hawkins, P. Nathan; Estados Unidos - R. Amato, J.C. Barrett, R. Belt, P. Benedetto, J. Clark, M. Cooney, T. Cosgriff, C. Croot, H. Drabkin, A. Dudek, J. Dutcher, M. Ernstoff, M. Fishman, G. Hudes, R. Hauke, K. Karamloul, P. Kaywin, A. Keller, T. Kuzel, J. Lacy, F. Millard, D. Minor, M. Monte, R. Pili, L. Punecky, D. Richards, C. Ryan, W. Samlowski, L. Schwartzberg, J. Sosman, J. Thompson, U. Vaishampayan, J. Vuky, G. Wilding. Comité de monitoreo de los datos y la tolerancia: A. Tolcher, Instituto de Investigación y Tratamiento del Cáncer, San Antonio, Texas; S. Bates, Instituto Nacional del Cáncer, Bethesda, Maryland; y S.L. George, Centro Médico de la Universidad Duke, Durham, Carolina del Norte.

Bibliografía

- Parkin DM, Bray F, Ferlay J, Pisani P. Global cancer statistics, 2002. *CA Cancer J Clin* 2005; 55:74-108.
- Lam JS, Leppert JT, Beldegrun AS, Figlin RA. Novel approaches in the therapy of metastatic renal cell carcinoma. *World J Urol* 2005; 23:202-12.
- Motzer RJ, Bander NH, Nanus DM. Renal-cell carcinoma. *N Engl J Med* 1996; 335:865-75.
- Janzen NK, Kim HL, Figlin RA, Beldegrun AS. Surveillance after radical or partial nephrectomy for localized renal cell carcinoma and management of recurrent disease. *Urol Clin North Am* 2003; 30: 843-52.
- Fisher RI, Rosenberg SA, Fyfe G. Longterm survival update for high-dose recombinant interleukin-2 in patients with renal cell carcinoma. *Cancer J Sci Am* 2000; 6:Suppl 1:S55-S57.
- McDermott DF, Regan MM, Clark JI, et al. Randomized phase III trial of high-dose interleukin-2 versus subcutaneous interleukin-2 and interferon in patients with metastatic renal cell carcinoma. *J Clin Oncol* 2005; 23:133-41. [Erratum, *J Clin Oncol* 2005; 23:2877.]
- Motzer RJ, Murphy BA, Bacik J, et al. Phase III trial of interferon alfa-2a with or without 13-cis-retinoic acid for patients with advanced renal cell carcinoma. *J Clin Oncol* 2000; 18:2972-80.
- Negrier S, Escudier B, Lasset C, et al. Recombinant human interleukin-2, recombinant human interferon alfa-2a, or both in metastatic renal-cell carcinoma. *N Engl J Med* 1998; 338:1272-8.
- Yang JC, Sherry RM, Steinberg SM, et al. Randomized study of high-dose and low-dose interleukin-2 in patients with metastatic renal cancer. *J Clin Oncol* 2003; 21:3127-32.
- Motzer RJ, Michaelson MD, Redman BG, et al. Activity of SU11248, a multitargeted inhibitor of vascular endothelial growth factor receptor and platelet-derived growth factor receptor, in patients with metastatic renal cell carcinoma. *J Clin Oncol* 2006; 24:16-24.
- Motzer RJ, Rini BI, Bukowski RM, et al. Sunitinib in patients with metastatic renal cell carcinoma. *JAMA* 2006; 295: 2516-24.
- Abrams TJ, Lee LB, Murray LJ, Pryer NK, Cherrington JM. SU11248 inhibits KIT and platelet-derived growth factor receptor beta in preclinical models of human small cell lung cancer. *Mol Cancer Ther* 2003; 2:471-8.
- Mendel DB, Laird AD, Xin X, et al. In vivo antitumor activity of SU11248, a novel tyrosine kinase inhibitor targeting vascular endothelial growth factor and platelet-derived growth factor receptors: determination of a pharmacokinetic/pharmacodynamic relationship. *Clin Cancer Res* 2003; 9:327-37.
- O'Farrell AM, Abrams TJ, Yuen HA, et al. SU11248 is a novel FLT3 tyrosine kinase inhibitor with potent activity in vitro and in vivo. *Blood* 2003; 101:3597-605.
- Gnarra JR, Tory K, Weng Y, et al. Mutations of the VHL tumour suppressor gene in renal carcinoma. *Nat Genet* 1994; 7:85-90.
- Iliopoulos O, Levy AP, Jiang C, Kaelin WG Jr, Goldberg MA. Negative regulation of hypoxia-inducible genes by the von Hippel-Lindau protein. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1996; 93:10595-9.
- Maxwell PH, Wiesener MS, Chang GW, et al. The tumour suppressor protein VHL targets hypoxia-inducible factors for oxygen-dependent proteolysis. *Nature* 1999; 399:271-5.
- Na X, Wu G, Ryan CK, Schoen SR, di'Santagnese PA, Messing EM. Overproduction of vascular endothelial growth factor related to von Hippel-Lindau tumor suppressor gene mutations and hypoxia-inducible factor-1 alpha expression in renal cell carcinomas. *J Urol* 2003; 170:588-92.
- Yang JC, Haworth L, Sherry RM, et al. A randomized trial of bevacizumab, an anti-vascular endothelial growth factor antibody, for metastatic renal cancer. *N Engl J Med* 2003; 349:427-34.
- Motzer RJ, Bacik J, Murphy BA, Russo P, Mazumdar M. Interferon-alfa as a comparative treatment for clinical trials of new therapies against advanced renal cell carcinoma. *J Clin Oncol* 2002; 20:289-96.
- Therasse P, Arbuck SG, Eisenhauer EA, et al. New guidelines to evaluate the response to treatment in solid tumors. *J Natl Cancer Inst* 2000; 92:205-16.
- Cella DF, Tully DS, Gray G, et al. The Functional Assessment of Cancer Therapy scale: development and validation of the general measure. *J Clin Oncol* 1993; 11:570-9.
- Cella D, Yount S, Du H, et al. Development and validation of the Functional Assessment of Cancer Therapy-Kidney Symptom Index (FKSI). *J Support Oncol* 2006; 4:191-9.
- Mekhail TM, Abou-Jawde RM, Boumerhi G, et al. Validation and extension of the Memorial Sloan-Kettering prognostic factors model for survival in patients with previously untreated metastatic renal cell carcinoma. *J Clin Oncol* 2005; 23:832-41.
- Mantel N. Evaluation of survival data and two new rank order statistics arising in its consideration. *Cancer Chemother Rep* 1966; 50:163-70.
- Cox DR, Oakes D. Analysis of survival data. New York: Chapman and Hall, 1990.
- Linear mixed effects models. In: Fitzmaurice GM, Laird NM, Ware JH. Applied longitudinal analysis. Hoboken, NJ: Wiley-Interscience, 2004:187-236.
- Doing data analysis with the multilevel model for change. In: Singer JD, Willett JB. Applied longitudinal data analysis: modeling change and event occurrence. New York: Oxford University Press, 2003: 75-137.
- Lan KKG, DeMets DL. Discrete sequential boundaries for clinical trials. *Biometrika* 1983; 70:659-63.
- Brucker PS, Yost K, Cashy J, Webster K, Cella D. General population and cancer patient norms for the Functional Assessment of Cancer Therapy-General (FACT-G). *Eval Health Prof* 2005; 28:192-211. [Erratum, *Eval Health Prof* 2005; 28:370.]
- Motzer RJ, Russo P. Systemic therapy for renal cell carcinoma. *J Urol* 2000; 163: 408-17.
- Coppin C, Porzolt F, Awa A, Kumpf J, Coldman A, Wilt T. Immunotherapy for advanced renal cell cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2005; 1:CD001425.
- Medical Research Council Renal Cancer Collaborators. Interferon-alpha and survival in metastatic renal cell carcinoma: early results of a randomised controlled trial. *Lancet* 1999; 353:14-7.
- Pyrhonen S, Salminen E, Ruutu M, et al. Prospective randomized trial of interferon alfa-2a plus vinblastine versus vinblastine alone in patients with advanced renal cell cancer. *J Clin Oncol* 1999; 17: 2859-67.

35. Negrier S, Perol D, Ravaud A, et al. Do cytokines improve survival in patients with metastatic renal cell carcinoma (MRCC) of intermediate prognosis? Results of the prospective randomized PERCY Quattro trial. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2005; 23:380s. abstract.
36. Fyfe GA, Fisher RI, Rosenberg SA, Sznol M, Parkinson DR, Louie AC. Long-term response data for 255 patients with metastatic renal cell carcinoma treated with high-dose recombinant interleukin-2 therapy. *J Clin Oncol* 1996; 14:2410-1.
37. Kammula US, Whitte DE, Rosenberg SA. Trends in the safety of high dose bolus interleukin-2 administration in patients with metastatic cancer. *Cancer* 1998; 83: 797-805.
38. Escudier B, Szczylik C, Eisen T, et al. Randomized phase III trial of the Raf kinase and VEGFR inhibitor sorafenib (BAY 43-9006) in patients with advanced renal cell carcinoma (RCC). *Proc Am Soc Clin Oncol* 2005; 24:380s abstract.

Consenso Nacional Inter-Sociedades sobre Cáncer de Mama: **Pautas para el diagnóstico y manejo de las lesiones mamarias subclínicas**

Asociación Médica Argentina
Sociedad Argentina de Mastología
Sociedad Argentina de Radiología
Sociedad Argentina de Patología
Sociedad Argentina de Cancerología
Instituto de Oncología "Ángel H. Roffo"
Sociedad Argentina de Terapia Radiante Oncológica

Las entidades científicas involucradas en el estudio y tratamiento de esta patología, por iniciativa de la Sociedad Argentina de Mastología y la Sociedad Argentina de Radiología, han concretado la elaboración de un documento denominado "Consenso Nacional Inter-Sociedades sobre Cáncer de Mama: Pautas para el diagnóstico y manejo de las lesiones mamarias subclínicas", que tiene por objetivo unificar y sugerir los criterios de abordaje de esta frecuente afección.

A los efectos de un mejor ordenamiento se ha decidido dividir éste consenso en tres capítulos a saber:

Capítulo I: Detección y diagnóstico imagenológico

Capítulo II: Manejo clínico-quirúrgico

Capítulo III: Diagnóstico anátomo-patológico

Convocadas por la Academia Nacional de Medicina, por intermedio del Instituto de Estudios Oncológicos, las entidades participantes avalan este Consenso Multidisciplinario, que aúna los criterios propuestos por todos los profesionales que se encuentran comprometidos en el diagnóstico y tratamiento del cáncer de mama.

Está previsto que las entidades participantes del Consenso realicen en forma periódica una revisión de lo acordado a fin de incorporar los permanentes avances que se producen en ese campo específico de la Medicina. Asimismo se comprometen a difundir y promover el uso del contenido de este documento en todas las áreas y entidades responsables del manejo de la Salud, Institutos Nacionales, PAMI, Provinciales, Municipales, Colegios Médicos, entidades de Medicina Prepaga, Obras Sociales, Mutuales, Hospitales de Comunidad, Hospitales Universitarios, demás entidades relacionadas y su aplicación por todos los especialistas del país.

Introducción

El cáncer de mama es el tumor más frecuente en la mujer y representa el 3% de todos los tumores de la población femenina. Se estima que una de cada ocho mujeres que alcancen la edad de 85 años habrá desarrollado un cáncer de mama en el curso de su vida.

Existen poblaciones de mayor y menor riesgo de padecer cáncer de mama. Así, su incidencia es mayor en Estados Unidos, Inglaterra y Europa del Norte, mientras que es muy baja en Japón y China. Esto parecería deberse más a factores ambientales, de costumbres y hábitos alimentarios que a factores raciales. Se ha visto que los grupos de orientales que emigran a Estados Unidos, luego de la segunda generación, presentan una incidencia similar a la del país huésped.

Por otro lado, países como Japón y áreas urbanas de China, han visto un aumento de la incidencia en los últimos años, posiblemente debido a la "occidentalización y globalización" de las costumbres.

La incidencia se ha incrementado en los últimos años, en forma relativa debido a la difusión de la mamografía, pero también debido a los cambios en los hábitos de vida, reproductivos y otros factores.

El cáncer de mama ocupa el primer lugar entre las causas de muerte por cáncer en la mujer adulta, con una tasa ajustada de mortalidad de 27.32/100 000 mujeres en Argentina.

En la región de América Latina, las tasas de mortalidad por cáncer mamario están en aumento y registran niveles sin precedentes en muchos países, como Colombia, Costa Rica, México, Puerto Rico, Uruguay y Venezuela.

En la República Argentina, 5219 mujeres murieron por causa del cáncer de mama en 2001.

La mortalidad por cáncer de mama fue mayor en las jurisdicciones del centro del país como Santa Fe, Córdoba, Ciudad de Buenos Aires y San Juan, con tasas, hasta tres veces más altas que el promedio nacional.

El 75% de las muertes se registró en las jurisdicciones de Buenos Aires, Ciudad de Buenos Aires, Córdoba y Santa Fe. La mortalidad más alta se registró en el grupo de mayores de 70 años, con una tasa de 164 por 100.000 mujeres.

Aunque la información sobre morbilidad es escasa, se estima que en Argentina ocurren 10.500 y 21.000 casos nuevos de cáncer de mama por año teniendo en cuenta la información de incidencia de los registros de tumores de Concordia y de Bahía Blanca, respectivamente. La mayoría de

los casos son detectados tardíamente, por lo que son más bajas las probabilidades de curación. En la actualidad, Argentina no tiene un programa de detección precoz del cáncer de mama.

Lesiones mamarias subclínicas: definición

Lesiones mamarias que no son palpables ya sea por su tamaño pequeño, localización profunda, o consistencia similar al parénquima mamario, y sólo son detectadas por mamografías, ecografías mamarias o algún otro método de imágenes.

El concepto de cáncer no palpable no significa siempre que sea pequeño, a veces puede comprometer todo un cuadrante y permanecer no palpable, como por ejemplo algunos carcinomas no invasores.

La jerarquía de este consenso radica no sólo en el crucial manejo de este tipo de lesiones, sino en la mayor importancia del hallazgo de las mismas. Para ello es fundamental la concientización con respecto a la detección precoz, incentivando el control y screening mamario.

En esta publicación se incluyen las recomendaciones e indicaciones de estudios mamarios, con una breve descripción de cada uno de los métodos diagnósticos, el concepto de clasificación de imágenes por el sistema de BI-RADS, descripción de las imágenes, recomendaciones de conductas y de estudio histopatológico.

Capítulo I

Detección y diagnóstico imagenológico

Recomendaciones de estudios

En el cáncer de mama el pronóstico está estrechamente ligado al momento de la detección, sabiendo que el diagnóstico temprano evita y disminuye en gran medida los procedimientos quirúrgicos radicales, atenúa la repercusión psíquica y sociofamiliar desencadenados de la propia patología y la amputación que se indica para su tratamiento.

A la vez, el tratamiento temprano puede evitar las terapéuticas adyuvantes y disminuye los costos que genera la mayor utilización de insumos en las sucesivas etapas de la enfermedad.

Las actividades de prevención primaria para evitar la aparición del problema sólo pueden hacerse a nivel de recomendaciones a cambio de estilo de vida saludables: lactancia materna, dieta con bajo contenido de lípidos, aumento de la actividad física, evitar el tabaquismo. Existen estudios en curso que evalúan diversas intervenciones farmacológicas tendientes a lograr la prevención primaria de la enfermedad (quimioprevención). No obstante, la herramienta más efectiva para lograr la reducción de la mortalidad generada por esta patología, hoy en día, es la prevención secundaria mediante el diagnóstico precoz, en estadios iniciales con el estudio de la mujer asintomática.

Beneficios del control mamográfico

Los beneficios del screening mamario, han sido demostrados en numerosos estudios aleatorizados desde mediados de la década de 1980 a la fecha. En dichos estudios se ve una reducción del índice de mortalidad por cáncer de mama en por lo menos 25%. Esto quedó claramente demostrado en la población de 50 años o más, y en los últimos años, una gran parte de las sociedades científicas internacionales recomendaron comenzar el "tamizaje o screening" partir de los 40 en forma anual (Recomendaciones del ACR 1997).

Incidencia y riesgo del cáncer de mama

El riesgo de padecer cáncer de mama para una mujer promedio es del 13%, o sea que una cada 8 mujeres, tiene la posibilidad de padecer cáncer de mama a lo largo de su vida. Las mujeres con un pariente de primer grado (madre, hermana, hija) que haya padecido cáncer de mama tienen un riesgo de dos a cuatro veces mayor que la población femenina en general.

El alto riesgo familiar queda definido por 2 tumores de mama u ovario en una sola persona o varias, en familiares de I grado (madre, hermanas, hijas). En familiares de II y III grado (el resto de la familia), se requieren 3 tumores o más con similar distribución.

1. Autoexamen mamario mensual

A partir de los 20 años, las mujeres pueden comenzar a realizarse su autoexamen mamario una vez por mes. El mejor momento para realizarlo es de 7 a 10 días después del comienzo del ciclo menstrual, cuando las mamas están menos tensionadas.

El valor real del autoexamen mamario sigue siendo debatido por cuanto su aplicación no logró beneficios en la mortalidad, no obstante lo cual mantiene su importancia en el hecho de la concientización por parte de la mujer del cuidado de sus mamas.

2. Examen clínico mamario

Anualmente por médico especialista, a partir de los 30 años. No existe evidencia de que el examen médico por sí solo logre reducir la mortalidad por cáncer de mama. Sin embargo, una proporción de los carcinomas diagnosticados en los ensayos clínicos ha sido por este método. Por eso es que se lo incluye acompañando al examen mamográfico.

3. Examen mamográfico

Se debería efectuar una mamografía de base a partir de los 35 años, y se debe realizar una por año a partir de los 40 años, en mujeres asintomáticas y sin antecedentes familiares de cáncer de mama. En casos de poseer antecedentes familiares, especialmente si presentaron esta enfermedad antes de los 50 años, los estudios mamográficos deberían comenzar 10 años antes de la edad de presentación del caso en cuestión.

Mientras no haya suficiente información, la edad límite para sugerir finalizar los controles mamarios debe ser evaluada en cada caso en particular.

Puesto que todavía no hay forma de predecir quién desarrollará cáncer de mama y quién no, todas las mujeres deberían ser estimuladas a su evaluación antes que haya cualquier signo o síntoma de la enfermedad.

La mamografía debe ser realizada en un mamógrafo de alta definición, en dos incidencias frente y medio lateral oblicuo. También se podrán realizar tomas adicionales como mamografías magnificadas y focalizadas, y tomas especiales para ver en particular alguna lesión de difícil localización.

Los lugares de realización de las mamografías deberían cumplir con la Guía de Delineamientos Básicos en el Control de Calidad en Mamografía y Programa Nacional de Garantía de Calidad de la Atención Médica, Ministerio de Salud y Medio Ambiente, Resolución 233/2000, la cual todavía no ha sido implementada en forma oficial.

Indicaciones de los estudios mamográficos

En el estado actual de los conocimientos, está justificada la exploración mamográfica en todos los casos que se describen a continuación.

Para asegurar la inclusión de todo el tejido mamario en la imagen, la exploración debe incluir dos proyecciones por mama.

- Mujeres a partir de los 40 años (inclusive), con periodicidad anual.
- Mujeres con antecedentes familiares directos de carcinoma de mama:

madre, hermana o hija, a partir de los 35 años o 10 años antes del familiar más joven con cáncer de mama, con periodicidad anual.

- Mujeres con factores considerados de riesgo para cáncer de mama.
- Mujeres sometidas a tratamiento hormonal sustitutorio, de cualquier edad.
- Pacientes con sintomatología mamaria no aclarada.
- Pacientes de cualquier edad, a las que se ha diagnosticado un cáncer mamario por otros métodos diagnósticos, y no dispongan de mamografía, como estudio basal de referencia.
- Pacientes de cualquier edad, con enfermedad metastásica demostrada, sin tumor primario conocido.
- Pacientes con antecedentes personales de cáncer mamario, con periodicidad anual.
- Previa a cualquier operación mamaria, no importa la patología.

Tomas especiales

Amplificación (Magnificación) / Compresión localizada / Perfil estricto / Tomas tangenciales:

- Imágenes mamográficas de existencia dudosa, para confirmar o descartar su verdadera presencia.
- Imágenes mamográficas de presencia real, para una mejor evaluación radiológica.
- Correlacionar imágenes detectadas mamografía-ecográficamente.

4. Ultrasonido mamario

Es un estudio complementario a la mamografía. No es un método de screening. El mismo debe efectuarse guiado por la clínica o la mamografía. Es un método útil para las mujeres premenopáusicas con sintomatología mamaria, ideal para evaluar lesiones quísticas, en mujeres embarazadas o en período de lactancia.

Deberá realizarse con transductores adecuados para el examen mamario, lineales y de 7,5 MHz o más, y si es posible con el estudio mamográfico disponible para corroborar la imágenes.

Es de especial utilidad en mamas mamográficamente densas, complementando y disminuyendo los falsos negativos de la mamografía.

Sus indicaciones más frecuentes son:

- Mamas o nódulos mamográficos
- Mamas densas con o sin sintomatología clínica.
- Asimetrías y/o imágenes mamográficas no concluyentes (distorsiones o opacidades)
- Masas palpables.
- Procesos inflamatorios.
- Primera evaluación en pacientes menores de 30-35 años.
- Guía de procedimientos intervencionistas.
- Evaluación de las prótesis.

5. Resonancia magnética (RM):

El objetivo fundamental del diagnóstico por imágenes de la mama en lo referente a patología neoplásica consiste no sólo en descubrir, caracterizar y estadificar sino también descartar su existencia.

La RM con contraste en el estudio de la mama cumple, por su alto valor predictivo negativo (sensibilidad), el objetivo de descartar patología tumoral infiltrante.

Hay diferentes técnicas y protocolos de evaluación, pero siempre que se evalúa el parénquima mamario se debe utilizar contraste paramagnético (gadolinio). La RM con inyección de gadolinio ha demostrado poseer gran sensibilidad para la detección del cáncer de mama y particularmente para los cánceres infiltrantes. Pero esta sensibilidad se ve moderada por una baja especificidad. Los criterios morfológicos, tales como los contornos

lesionales (espiculados, lisos), y las imágenes de alta resolución mejoran la especificidad sin disminuir la sensibilidad.

Las indicaciones de la resonancia mamaria está en evolución permanente, y hay que tener en cuenta que es fundamental la tecnología disponible, la experiencia y capacitación de los profesionales actuantes. No es una técnica de primera indicación y su empleo debe quedar para los casos en que los estudios previos no sean concluyentes.

Entre las ventajas de este método encontramos que es una vista tridimensional del parénquima mamario, tiene alta sensibilidad en mamas densas y no utiliza radiación ionizante. Entre sus desventajas se destacan su alto costo, la variabilidad en la realización de los estudios (protocolos), su moderada especificidad, y que no detecta eficientemente las microcalcificaciones.

La resonancia en mama es de gran ayuda para:

- Evaluar la extensión local de la enfermedad, en el cáncer preoperatorio
- Evaluar los implantes mamaros
- Evaluar la mama operada e irradiada
- En el carcinoma oculto por imagenología convencional
- Screening en mujeres jóvenes de alto riesgo
- Monitoreo de respuesta al tratamiento quimioterápico
- Descartar enfermedad mamaria en caso de sospecha

6. Punciones mamaras

Denominación: Punción biopsia histológica/con aguja gruesa de lesiones no palpables, biopsia core o Core biopsy, punción percutánea.

A. Tipo de guía imagenológica

1. Mamográfica: con guía estereotáxica convencional o digital, con paciente sentada o acostada en una mesa destinada exclusivamente para estos procedimientos.
2. Ecográfica: se utiliza los mismos equipos que para los estudios mamaros de rutina.
3. Resonancia magnética: se debe tener el instrumental adecuado.

La guía de elección debe ser donde se vea con mayor claridad la lesión. Siempre que se pueda se debe elegir la vía ultrasónica, debido a que es la más directa hacia la lesión, la más cómoda para la paciente, la más económica y no utiliza radiaciones ionizantes.

B. Tipos de agujas/dispositivos utilizados

1. Biopsia/punción histológica con aguja gruesa (BAG) o "Core biopsy": se emplean agujas de un calibre habitualmente comprendido entre 14 y 12G. Tales agujas (habitualmente conectadas a pistolas de disparo automático) permiten obtener cilindros tisulares mediante corte distal o lateral.
2. Biopsia histológica asistida por vacío (BAV) o "mammotome": se emplean agujas de mayor calibre (de 11- 8G) conectadas a un sistema de vacío que posibilita la toma de cilindros tisulares de gran tamaño. Tales agujas incorporan en su interior un bisturí de corte circular que permiten seccionar el tejido tras la aplicación del vacío.

Recomendaciones generales para la punción biopsia

Este tipo de biopsias son diagnósticas, no terapéuticas. Siempre que se indique una punción histológica percutánea, deberá evaluarse la accesibilidad de la lesión, y factibilidad de la punción. Deberá realizarse siempre con control de imágenes. Agujas calibre no inferior a 14G. Mínimo 5-10 muestras por lesión.

CATEGORIAS BI-RADS 2006

DESCRIPCION	VPP	BI-RADS
MAMA NORMAL		BR1
HALLAZGOS BENIGNOS		BR2
HALLAZGOS PROBABLEMENTE BENIGNOS	< 2%	BR3
HALLAZGOS CON SOSPECHA DE MALIGNIDAD	3 al 94%	BR4 A-B-C
HALLAZGOS CON ALTA SOSPECHA DE MALIGNIDAD	95%	BR5
MALIGNIDAD DIAGNOSTICADA POR BIOPSIA	100%	BR6
ESTUDIO INSUFICIENTE		BR0

Imágenes prepunción y postpunción.

Confirmación de las microcalcificaciones en las muestras obtenidas. Para ello, realizar una mamografía de los especímenes sin formol. Se realizará una técnica con magnificación. Si no se identifican microcalcificaciones en la mamografía de control, la probabilidad de error de muestreo es alta. Si no se reconocen las microcalcificaciones en las Rx de los especímenes se recomienda repetir la toma de muestras o realizar una biopsia radio quirúrgica. Si luego de la biopsia se ha extraído toda la lesión mamográfica o ecográfica, estaría indicada la colocación de una marca (p. ej., clip de titanio o de acero inoxidable) para señalar el sitio de la lesión.

El resultado de la anatomía patológica de una punción histológica debe ser concordante con la sospecha imagenológica de la lesión. En caso de no ser así se recomienda la biopsia radioquirúrgica para su corroboración diagnóstica.

Ante el diagnóstico histológico de hiperplasia atípica, carcinoma ductal o lobulillar in situ, cicatriz radiada o determinados tipos de papilomas, se sugiere realizar biopsia quirúrgica o radioquirúrgica para evitar el sub-diagnóstico de la lesión.

7. Biopsia radioquirúrgica (BRQ) o ecoquirúrgica (BEQ)

Biopsia quirúrgica, "a cielo abierto", para reseccionar imágenes no palpables de la mama. Es un procedimiento que permite la resección completa de la lesión no palpable con margen de tejido sano.

Se debe realizar una marcación previa a la operación, guiada por el método de imágenes que mejor visualice la lesión (mamografía o ecografía). Las marcaciones pueden ser realizadas con colorantes azules y carbón, arpones o alambres, o técnicas mixtas, siempre con guía imagenológica. Debe corroborarse la extracción de la lesión durante la operación, mediante una mamografía o ecografía de la pieza operatoria. No se recomienda realizar una biopsia radioquirúrgica si no se cuenta con un mamógrafo disponible en las cercanías del quirófano para la realización de este procedimiento.

En caso de que las microcalcificaciones no estén en la pieza en su totalidad, se ampliará la resección.

Se recomienda marcar la pieza con algún tipo de material radiopaco (hilos o clips) para su ubicación espacial en la mamografía.

Es recomendable marcar el lugar exacto de las microcalcificaciones con un hilo o aguja para facilitar su localización al patólogo y el procesamiento histológico. Si es posible, antes de este procesamiento es recomendable el corte de la pieza en láminas y mamografías de éstas para mejor ubicación de las microcalcificaciones.

No debería realizarse estudio por congelación en las microcalcificaciones solas. A criterio del mastólogo se puede realizar en el caso que esté asociado a opacidad o distorsión.

9. Biopsia radioguiada (con radioisótopos)

La biopsia radioguiada consiste en una BRQ marcada con radioisótopos, guiada con gammaprobe (sonda para detectar radiactividad), asociado a la

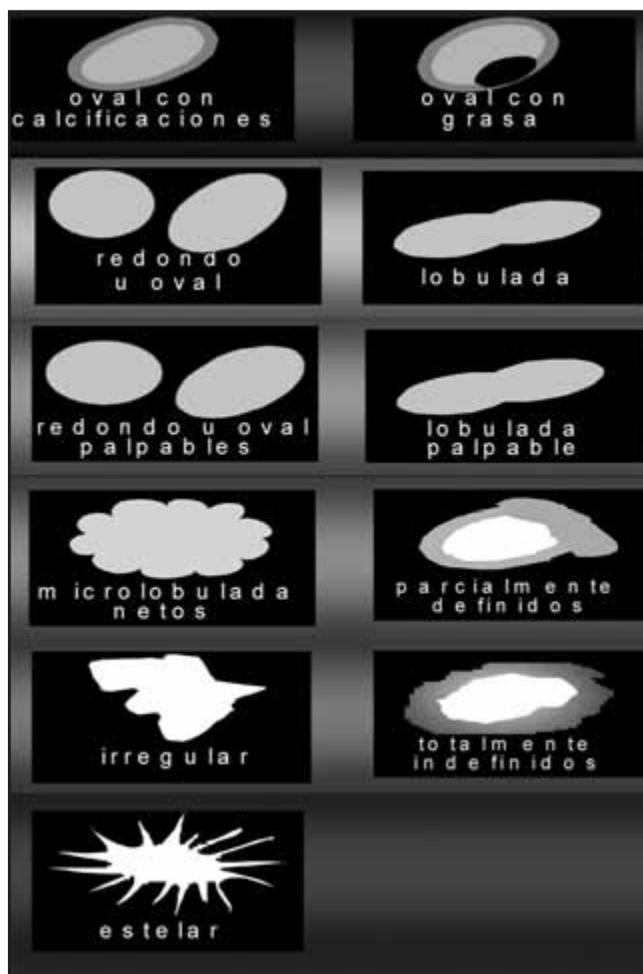


Figura 1. Ejemplos de masas.

marcación de ganglio centinela. Se realiza biopsia por congelación por tratarse de nódulo o masa. Si se confirma un carcinoma, se biopsia por congelación el ganglio centinela. Este procedimiento puede ser diagnóstico y terapéutico a la vez.

Clasificación de imágenes mamarias

La terminología empleada para las imágenes mamográficas se ha ido modificando a través del tiempo, dando origen a marcadas diferencias en el lenguaje utilizado. La estandarización en la descripción de las imágenes halladas es imprescindible para evitar confusiones y asegurar la comprensión del informe. Con ese objetivo se han desarrollado diversas clasificaciones de imágenes mamarias.

El sistema BI-RADS (Breast Imaging Reporting and Data System), preconizado por el Colegio Americano de Radiología (ACR), es uno de los más utilizados y tiene la gran ventaja de unificar el "lexicón" o lenguaje a utilizar. Este sistema de uso corriente y obligatorio en EE.UU. ya ha sido adoptado en muchos países, sin embargo en nuestro país todavía no es de uso obligatorio.

Para los fines de este consenso, se ha considerado el más adecuado para unificar criterios.

1. Lesiones mamográficas

A. Masas o nódulos

El concepto de "masa" según el BI-RADS es definido como "lesión ocupan-



Figura 2. Ejemplos de calcificaciones de tipo benignas.

te de espacio vista en dos proyecciones diferentes" (Figura 1). Si se ve en una única proyección, debería ser llamada densidad o asimetría hasta que su carácter tridimensional haya sido confirmado.

Se utilizará el término opacidad o imagen nodular asumiendo la definición utilizada para nódulo o masa, a los fines didácticos.

El concepto de nódulo se aplica tanto para lesiones sólidas como quísticas, aunque en mamografía no debe asumirse a priori ninguna de las dos hasta que no sea confirmado en un estudio ecográfico (Figura 4).

B. Calcificaciones

El Colegio Americano de Radiología (ACR) las divide en benignas, intermedias y alta probabilidad de malignidad.

El límite para distinguir las calcificaciones de las microcalcificaciones es 0,5 mm (500 μ m).

1. Benignas

- Calcificaciones de piel
- Citoesteatonecrosis (centro translúcido)
- Del fibroadenoma (groseras)
- Microquistes ("taza de té")
- Ectasia ductal (varillas)
- Calcificaciones distróficas
- Calcificaciones de sutura
- Quiste oleoso (cáscara de huevo)
- Calcificaciones vasculares
- Lobulillares (redondas)
- Puntiformes

2. Intermedias

- Heterogéneas
- Amorfas

3. Alta probabilidad de malignidad

- Granulares o pleomórficas
- Lineales o moldeadas

C. Asimetrías-densificaciones-distorsiones

Definiciones:

- Tejido mamario asimétrico
- Densidad asimétrica focal
- Distorsión arquitectural

- Tejido mamario asimétrico o asimetría global:* representa mayor volumen o densidad de tejido mamario en una mama, con respecto a la

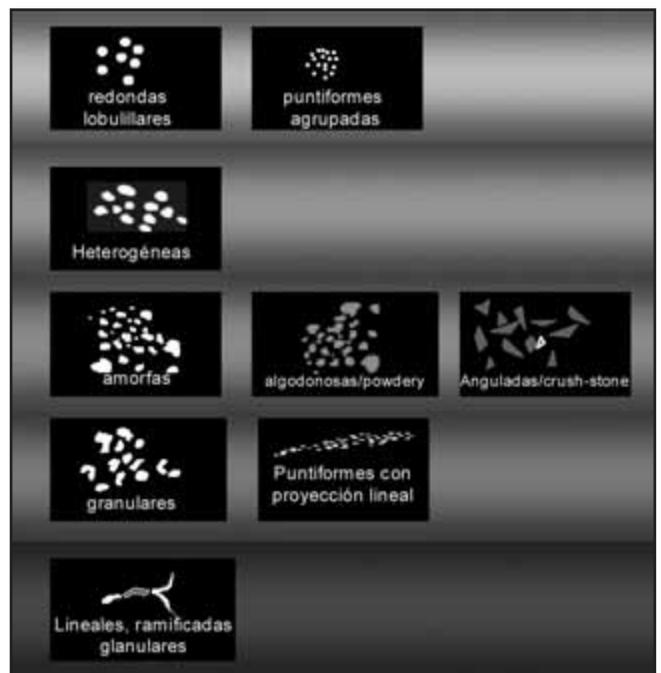


Figura 3. Ejemplos de microcalcificaciones con sospecha de malignidad (de baja a alta).

mama contralateral generalmente en un área extensa. No se visualiza masa focal, distorsión de la arquitectura ni microcalcificaciones. Puede deberse a cirugías previas, o ser una variante de la normalidad.

- Densidad asimétrica focal:* es una densidad volumétrica de tejido, con morfología similar, que carece de bordes y de entidad para describirla como masa. Puede representar una variante de la normalidad, o ser debida a cirugía, biopsia, traumatismo previo, tratamiento hormonal sustitutivo o carcinoma mamario.

- Distorsión arquitectural.*

2. Imágenes ecográficas

El informe imagenológico

Basado en la categorización del Colegio Americano de Radiología BI-RADS 2003.

La confección del informe pretende lograr con un lenguaje conciso, definido y comprensible tanto en lo que respecta a la composición del tejido mamario como a la descripción de las imágenes halladas y su correcta

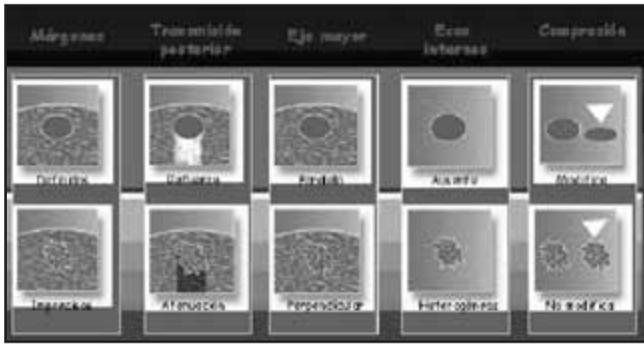


Figura 4. Características ecográficas de los nódulos.

localización. La categorización hecha de acuerdo con el grado de sospecha de cáncer deberá ser precisa y establecerá, por lo tanto, la conducta a seguir.

La decisión final respecto de dicha conducta es resorte exclusivo del especialista en Mastología o del médico tratante calificado.

El léxico adoptado es un magnífico intento de estandarizar la descripción de los hallazgos imagenológicos mamarios, en un esfuerzo por reforzar la comprensión del informe.

El sistema es flexible y permeable para ser modificado, si hubiese base científica o casuística que lo justifique.

A. Estructura

La estructura del informe debiera ser:

- 1) Motivo de consulta
- 2) Composición del tejido mamario
- 3) Hallazgos (Mx, Us)
 - Conciliación clínica, Mx, Us y est. anteriores
 - Categorización (BI-RADS)
- 4) Conclusión y recomendación

1. Motivo de consulta

En general, el nuevo criterio es constarlo. La cuarta edición de BI-RADS considera que se debe iniciar el reporte describiendo cual fue la causa que motivó el examen. Si bien es cierto que la mamografía puede detectar la mayoría de los cánceres, debemos recordar que hay cánceres clínicos que no tienen representación mamográfica.

Se describirá el motivo de la consulta:

- Manifestaciones clínicas (nódulo, derrame, retracción de pezón, de piel, etc.)
- Antecedentes personales y/o familiares
- Control anual
- Primer control mamográfico
- Control de mama operada
- Seguimiento de lesión (BI-RADS 3)
- Complemento de estudio incompleto (BI-RADS 0)
- Prótesis mamaria

2. Composición del tejido mamario

Tiene la finalidad de informar la característica del tejido mamario, mostrando la facilidad de lectura en una mama adiposa y las dificultades cuando hay predominio de tejido fibroglandular:

- Mamas lipomatosas (translúcidas)
- Mamas con tejido fibroglandular disperso
- Mamas con predominio de tejido fibroglandular (densas)
- Mamas totalmente fibroglandulares (opacas o densas)

3. Hallazgos

Es la parte más relevante del informe. Las imágenes halladas pueden ser: los nódulos, las calcificaciones, las distorsiones, las asimetrías, los hallazgos asociados y las misceláneas.

Los hallazgos se informan según la siguiente estructura:

• Localización

Cuando las imágenes son pequeñas y no palpables, la descripción de su localización debe ser lo más exacta posible para facilitar su punción y/o extracción.

Obtenida la imagen en las dos incidencias mamográficas, se la debe proyectar extrapolando su ubicación con la clínica. Véase la Figura 5.

• Características

- Nódulos
 - Forma
 - Tamaño
 - Cantidad
 - Márgenes
 - Densidad
 - Comportamiento ecográfico
 - Evolución
- Calcificaciones
 - Tamaño
 - Forma
 - Homogeneidad
 - Distribución
 - Densidad
 - Evolución
- Distorsiones
 - Tamaño
 - Densidad
 - Contornos
 - Comportamiento ecográfico
 - Evolución
- Asimetrías
 - Comportamiento ante la compresión
 - Comportamiento ecográfico
 - Evolución
- Misceláneas
 - Ganglios intramamarios
 - Ganglios axilares
 - Ductos dilatados
- Hallazgos asociados
 - Retracción de piel
 - Retracción de pezones
 - Engrosamiento de la piel
 - Evolución
- Conciliación mamográfica, ecográfica y clínica
- Categorización (BI-RADS) - recomendado aunque no obligatorio

Resumiendo, BI-RADS sugiere identificar la mama en cuestión, luego la localización por cuadrantes o siguiendo las horas del reloj y por último, en qué plano se proyecta (anterior, medio y posterior). Estos planos son independientes de la profundidad de la lesión con respecto a la piel.

Permite utilizar los términos: prolongación axilar, región subareolar y zona central.

4. Conclusión y recomendación

La conclusión radiológica es quizás el aporte más importante del informe.

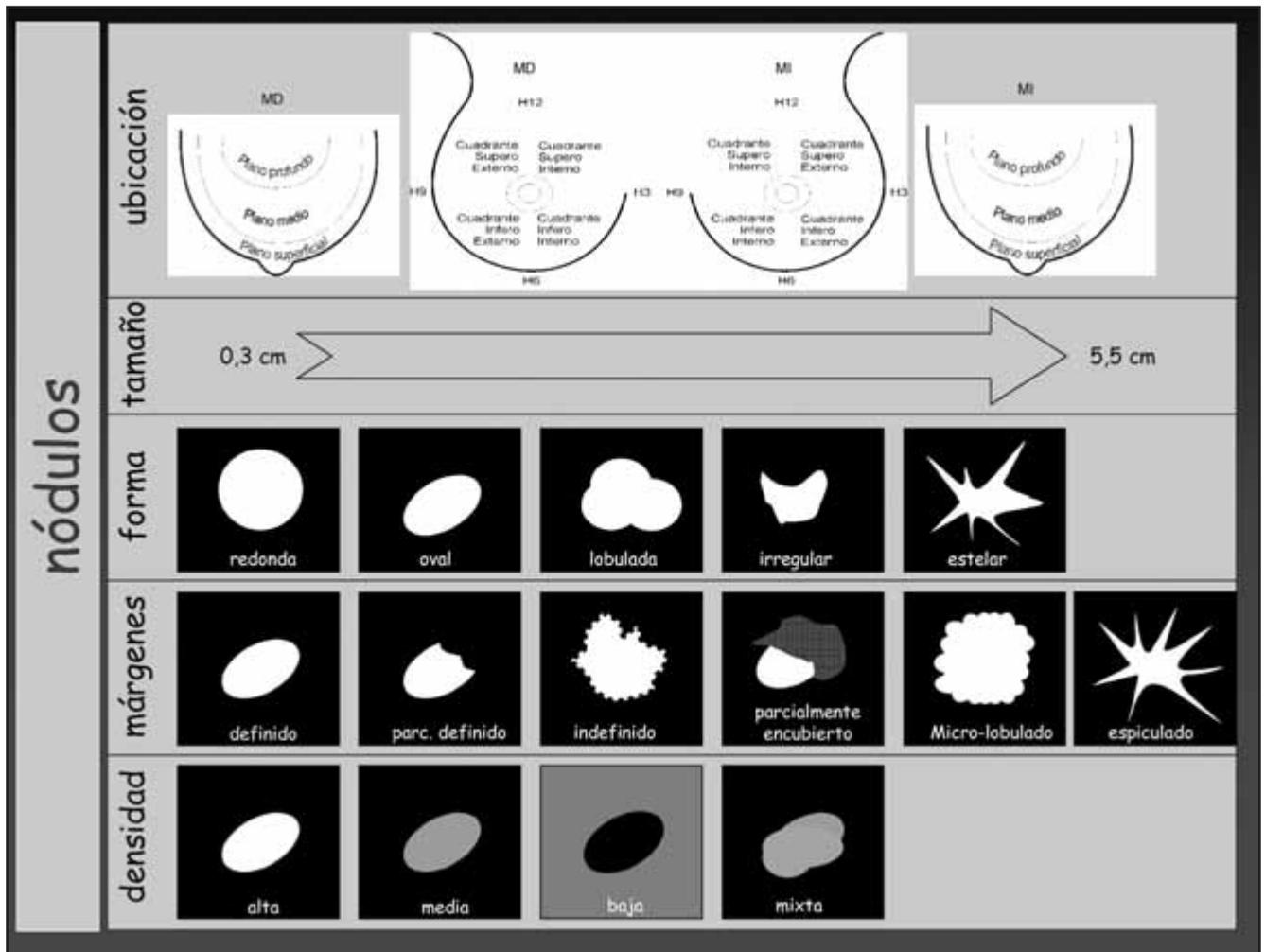


Figura 5.

Es a veces lo único que lee el médico referente, por lo que debe contener con claridad la descripción de la imagen hallada.

Se recomienda acompañar de la categorización de BI-RADS.

Capítulo II Manejo clínico-quirúrgico

Algoritmos y conductas ante lesiones mamarias subclínicas

Se describen algoritmos diagnósticos para nódulos, microcalcificaciones y asimetrías no palpables.

El mastólogo, como médico de atención primaria de la paciente, será quien tomará las decisiones ponderando las sugerencias recibidas.

Masas o nódulos

Identificada una opacidad o imagen nodular mamográfica

- Reevaluar clínicamente el sector, dirigido por la ubicación radiológica buscando la posibilidad de palparla.
- Mamografías con compresión focalizada con o sin magnificación: para distinguir la superposición de imágenes, confirmar densidades, contornos, forma y exacta localización de la lesión. Para esto último se puede realizar un perfil estricto a 90°. También puede aportar lesiones asocia-

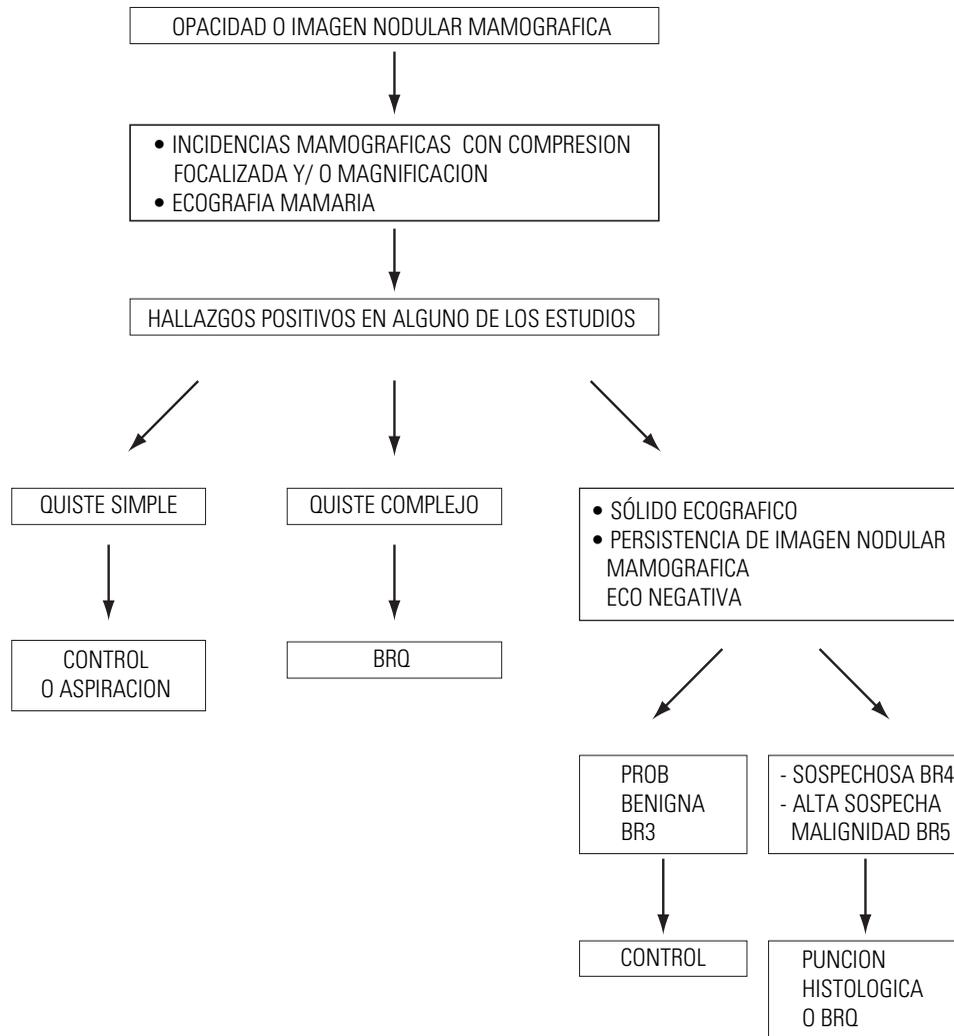
das como microcalcificaciones.

- Realizar una ecografía mamaria para evaluar el nódulo, si se define como quístico o sólido.
- Si no tuviera traducción ecográfica debe seguirse el algoritmo de nódulo sólido.
- Si en proyecciones complementarias no se confirma la presencia de nódulo y la lesión identificada corresponde a una densidad asimétrica de distorsión arquitectural, se seguirá con el algoritmo de asimetrías.

1. Quistes

- Quiste simple: Control. Se recomienda punción evacuadora con aguja fina y guía ecográfica únicamente si existen dudas sobre su naturaleza quística (presencia de ecos internos por efecto de la ganancia), en casos de gran dolor, o aumento de tamaño.
- Quiste complicado: se define como aquel que no cumple con los criterios estrictos de simple. Incluye: contenido ecogénico (ecos finos o gruesos). Puede estar asociado o no a inflamación y/o fibrosis. Se puede realizar punción citológica o histológica.
- Quiste complejo o con lesión sólida focal intraquística: se aconseja su resección quirúrgica, sin punción previa, ya que podría desaparecer la imagen e imposibilitar su resección, además un 20-25% de posibilidad de carcinoma.

ALGORITMO PARA NÓDULOS O MASAS NO PALPABLES



2. Nódulos sólidos

A. Nódulo sólido sugestivo de benignidad BR 3:

Ante un nódulo sólido BR3 que se mantiene estable, en pacientes sin antecedentes de riesgo, se sugiere control imagenológico en 6 meses durante 3 años. Luego, si no se modifica, puede bajar la categoría en la clasificación.

Factores a considerar para indicar estudio histológico:

1. Si el nódulo: aumenta de tamaño en controles sucesivos, se vuelve palpable, o presenta cambios en forma o disposición (dejaría de ser BR3 por definición).
2. Si el nódulo es de nueva aparición, especialmente en pacientes perimenopáusicas (dejaría de ser BR3 por definición).
3. Si la paciente tiene mayor riesgo para desarrollar cáncer de mama (p. ej., por antecedentes familiares o por hiperplasias atípicas, Gail >1,66, etc.)
4. Imposibilidad de seguimiento
5. Deseo de la paciente

El estudio puede realizarse por punción histológica percutánea o biopsia radio quirúrgica. Si ésta es benigna, pasa a ser BR2.

B. Nódulo Sólido con sospecha de malignidad BR 4

Se debe efectuar su confirmación histológica.

C. Nódulo Sólido con alta sospecha de malignidad BR 5

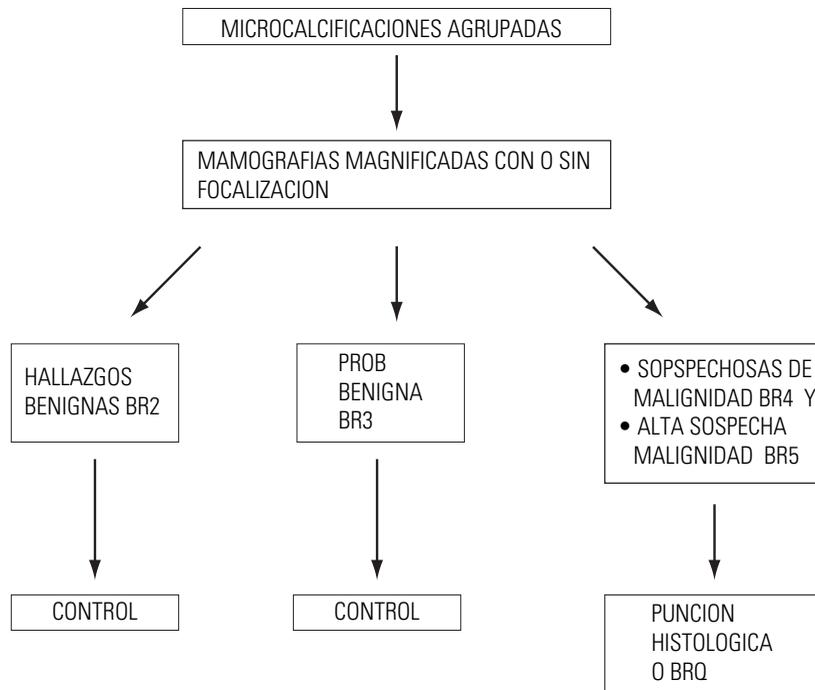
Se debe efectuar su confirmación histológica.

La posibilidad de realizar una punción histológica previa, confirmando o no el diagnóstico de carcinoma, puede ser de ayuda para el profesional actuante, permitiendo planificar la estrategias terapéuticas (ganglio centinela, reconstrucciones), los márgenes quirúrgicos y disminuir la tasa de reoperaciones. Pero en caso de no poder realizarse, se recomienda la resección quirúrgica previa marcación de la lesión, con buen margen quirúrgico.

Microcalcificaciones

En micro calcificaciones BR3 hay que evaluar los cambios en el tiempo, si se nota un aumento en número, cambio de forma o tendencia a una mayor agrupación, podrá indicarse una punción histológica

ALGORITMO MICROCALCIFICACIONES



Asimetrías-densificaciones-distorsiones

- Cuando los hallazgos son positivos ecográficos se sigue el algoritmo correspondiente.
- Si los hallazgos se pierden en las incidencias especiales o en la ecografía son pasibles de control
- En las distorsiones es importante descartar cicatrices previas u otra causa justificable y compararlas con estudios anteriores.

Capítulo III

Diagnóstico anátomo-patológico

Recomendaciones para el estudio anatomopatológico de lesiones no palpables

La biopsia y/o pieza operatoria debe ser remitida al patólogo:

- Con datos de filiación (identificación, edad, etc.), lugar de la lesión (identificación de lado mamario y cuadrante), carácter de la lesión (nódulo, microcalcificaciones), clasificación de BI-RADS y, de ser factible, la mamografía diagnóstica que motivó la realización de la biopsia.
- En forma íntegra, sin seccionar.
- Adjuntada la placa mamográfica de la pieza quirúrgica, referenciada y orientada con identificación de márgenes quirúrgicos (ejemplo: sup/medio/interno/etc) mediante el uso de clips, suturas o cualquier otro elemento disponible.

Recomendaciones para el estudio anatomopatológico de las muestras:

1. Las biopsias obtenidas por punción (p. ej., core, mamotome, etc.) deben ser incluidas en su totalidad y estudiadas con secciones histológicas por lo menos 1 corte completo de cada una y coloreadas con técnicas

de hematoxilina-eosina.

2. La pieza quirúrgica debe ser orientada según las referencias y entintada en su totalidad (ejemplo: tinta china) y seccionarla en rodajas de 3 a 5 mm. Identificar el sitio de la marcación.

En caso de considerarse necesario, dichas secciones pueden ser remitidas a control mamográfico.

Se deberá incluir en forma separada, con la identificación correspondiente, los márgenes de la pieza quirúrgica y la zona de la lesión. De ser factible, realizar la inclusión total del material.

El examen microscópico rutinario comprende una sección completa de cada muestra procesada, coloreada con hematoxilina-eosina.

El informe histopatológico deberá incluir en el caso de carcinomas (invasores o in situ) las especificaciones de TNM (AJCC/ UICC TNM 6° EDICIÓN revisión 2005). Específicamente aquellas referidas a: tamaño tumoral / tipo histológico / grado histológico / embolias neoplásicas vasculares (linfáticas o sanguíneas) / márgenes.

El margen debe ser evaluado en cuanto a su compromiso: unifocal, multifocal y, de ser extenso, consignar la medida de la misma.

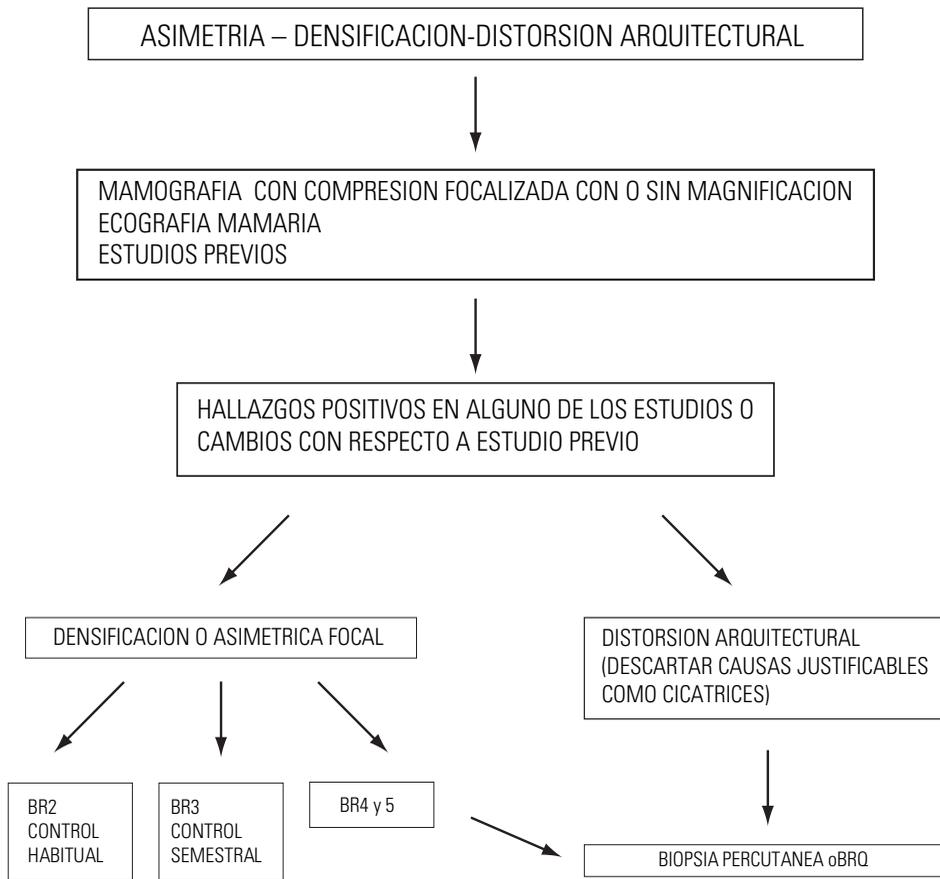
En caso de no estar comprometido consignar la distancia del tumor al margen más cercano (expresado en mm). En todas las situaciones mencionar cuál es el o los márgenes involucrados.

Siempre debe establecerse la correlación de la imagen histológica con la mamográfica. Si la lesión fue remitida por microcalcificaciones su presencia debe ser confirmada así como su localización.

En los casos de no concordancia de los hallazgos histológicos con los mamográficos, se recomiendan cortes seriados del material incluido en parafina, inclusión total del material y/o control mamográfico de los tacos de inclusión.

El patólogo considerará la utilización del material para realizar técnicas adicionales (p. ej., inmunohistoquímica).

ALGORITMO



Referencias

1. American College of Radiology. *Illustrated Breast Imaging Reporting and Data System (BI-RADS)*. Third Edition. 2000
2. American College of Radiology. *Illustrated Breast Imaging Reporting and Data System (BI-RADS)*. Fourth Edition. 2003.
3. Feig S. *Clinical Significance of Ductal Carcinoma in Situ of the Breast*. Seminars in Breast Disease. Saunders. March 2000.
4. Feig S. Guest Editor. *Breast Imaging*. The Radiologic Clinic of North America. Vol. 38 N° 4. July 2000.
5. Heywang Kobrunner S.H., Dershaw D. Et al. *Diagnostic Breast Imaging Second Edition*. Thieme S. New York. 2001.
6. Kopans D., *Breast Imaging*. Lippincott-Raven Publishers. Second Edition. 1997.
7. Lanfranchi M., Rostagno R., et al. *Ecografía Mamaria*. Ed Marbán Libros, España. Edición en español, 1998.
8. Liberman L., Dershaw D., Goodstine Sh., et al. *One Operation After Percutaneous Diagnosis of Nonpalpable Breast Cancer*. AJR 2002; 178:673-679.
9. Liberman L., Dershaw D., et al. *Preoperative MR Imaging-Guided Needle Localization of Breast Lesions*. AJR 2002; 178: 1211-1220.
10. Liberman L., Dershaw D., et al. *MRI of Occult Breast Carcinoma in a High-Risk Population*. AJR 2003; 181:619-626.
11. Majdar H., et al. *Ecografía Mamaria. Técnicas, Hallazgos, y Diagnóstico Diferencial*. Ediciones Journal. Buenos Aires. Edición en español. 2002.
12. Pisano ED, Gatsonis C, Hendrick E, et al. *Diagnostic Performance of Digital versus Film Mammography for Breast-Cancer Screening (for the Digital Mammographic Imaging Screening Trial [DMIST] Investigators Group)*. NEJM 353:1773-1783, 2005.
13. Rostagno R., y col en Pedrosa C.: *Capítulo de la Mama Diagnóstico por Imagen*. Tratado de Radiología Clínica. Ed. Mc Graw-Hill Interamericana. Segunda Edición. 2000.
14. Rostagno R., Verdier O., Rabellino J. *Guías Para la Interpretación y Reporte de las Imágenes Mamarias*. Buenos Aires, octubre 2004.
15. Sickles EA. *Periodic Mammographic Follow-Up of Probably Benign Lesions in 3184 Consecutive Cases*. Radiology 1991; 179:463-468.
16. Tabar L., Dean P., et al. *Atlas de Mamografía*. Ediciones Journal. Buenos Aires Tercera Edición en español. 2002.

Actualizador Bibliográfico

Radioterapia en glioblastoma de pacientes de edad avanzada

Florence Keime-Guibert, Oliver Chinot, Luc Taillandier, Marc Frenay, Guy Kantor, Jean-Sebastien Guillamo, et al.

Asociación Francesa de Neurooncólogos
The New England Journal of Medicine. Volumen 356:1527-1535. Abril 12, 2007.

Palabras clave: glioblastoma, radioterapia mayores de edad.

La incidencia de gliomas malignos está incrementada entre los pacientes mayores de edad. Estos tumores se asocian con pobre pronóstico, menor tolerabilidad a los fármacos y menor eficacia de las terapias. El tratamiento óptimo para pacientes entre la octava y novena década de la vida aún no está determinado.

El presente es un estudio aleatorizado que compara la radioterapia + cuidados de soporte versus solo cuidados de soporte en tales pacientes. Participaron pacientes de 70 años o más con diagnóstico de glioblastoma multiforme o astrocitoma anaplásico con un Karnofsky de 70 o más. Después de la cirugía los pacientes fueron asignados aleatoriamente a recibir solo cuidados de soporte o radioterapia + cuidados de soporte.

Los cuidados de soporte consistieron en el uso de corticoides, agentes anticonvulsivantes y soporte físico y psicológico.

La radioterapia consistió en acelerador lineal con una dosis total de 50 Gy. Esta dosis fue definida de acuerdo con las guías de la Comisión Internacional de Radioterapia. El volumen blanco incluía el área que realizaba con el contraste en la resonancia magnética (RNM) y con un margen tumoral de 2 cm.

La evaluación basal incluía tomografía computarizada (TC) o RNM, análisis de sangre y química exmen neurológico, evaluación del índice de performance (Karnofsky), evaluación de calidad de vida a través de cuestionarios desarrollados por la Organización Europea para la Investigación y Tratamiento del Cáncer (EORTC QLQ-C30, versión 2.0) el cual tiene un módulo específico para tumores cerebrales (QLQ-BN20), una evaluación neurofisiológica con Mini-Mental y un inventario neuropsiquiátrico.

Los pacientes fueron evaluados mensualmente durante los tres primeros meses y luego cada 6 semanas.

La progresión tumoral fue definida como un incremento del tamaño tumoral de 25% o más o la aparición de nuevas lesiones.

Los pacientes con progresión tumoral continuaron con cuidados de soporte.

Los efectos adversos del tratamiento fueron evaluados de acuerdo con los Criterios de Toxicidad del Instituto Nacional del Cáncer versión 2.

El objetivo principal del estudio fue evaluar la supervivencia global y los objetivos secundarios fueron la supervivencia libre de progresión, tolerancia al tratamiento, calidad de vida y funcionamiento cognitivo.

Desde febrero de 2001 a enero de 2005 se aleatorizaron un total de 85 pacientes en 10 instituciones.

Se evaluaron las histologías de 84 pacientes. Estos tumores incluyeron glioblastomas en 81 y astrocitoma anaplásico en 2 pacientes.

La edad media en el grupo de soporte fue de 73 años y la edad media del grupo de radioterapia+soporte fue de 75 años.

Se realizó cirugía debulking en 39 de 81 pacientes.

La media de seguimiento fue de 21 semanas, 73 pacientes fallecieron.

La media de supervivencia fue de 29,1 semanas para el grupo de radioterapia + soporte y de 16,9 semanas para el grupo de soporte.

La supervivencia libre de progresión fue de 14,9 semanas para el grupo de radioterapia + soporte y 5,4 semanas para el grupo de soporte.

El performance status, Karnofsky, se deterioró con el tiempo, pero no hubo diferencias significativas entre los dos grupos.

Los test de evaluación Mini-Mental declinó con el tiempo en ambos grupos sin diferencias significativas entre los dos.

Todos los pacientes que recibieron radioterapia toleraron el tratamiento.

El tratamiento con corticoides se complicó con diabetes en 7 pacientes del grupo de soporte y en 2 pacientes en el grupo de radioterapia.

Se presentó miopatía en 3 pacientes en el grupo soporte y 6 en el grupo de radioterapia.

Este estudio demostró que la adición de radioterapia a los cuidados de soporte prolongó la supervivencia y no redujo la calidad de vida o la función cognitiva de pacientes con glioblastomas de 70 o más años de edad.

Quimioterapia adyuvante en pacientes de edad avanzada con cáncer de pulmón de células no pequeñas

Cesare Gridelli, Paolo Maione, Daniela Comunale, Antonio Rossi

Lee Moffitt Cancer Center and Research Institute.
Cancer Control. 2007;14(1):57-62.

Palabras clave: *cáncer de pulmón – quimioterapia adyuvante-mayores de edad.*

Cada año, 1,2 millones de nuevos casos de cáncer de pulmón son diagnosticados en el mundo. La histología a células no pequeñas representa el 80% de estos tumores y son diagnosticados en pacientes por encima de los 65 años de edad.

La sobrevida relativa a 5 años de los pacientes de 65 años o más es notablemente pobre en comparación con pacientes más jóvenes. En este grupo etario de pacientes la pobre tolerancia a la quimioterapia está relacionada a un fallo progresivo orgánico en relación con la edad y las comorbilidades. La disminución de la función hepática, renal y de la médula ósea tienen un impacto negativo en la toxicidad de las drogas.

Se ha reportado que entre individuos de 65 a 74 años de edad, la media de enfermedades crónicas es de seis; más de la mitad de los pacientes tienen artritis crónica, enfermedades pulmonares y cardiovasculares, entre otras.

Otro aspecto importante es la fragilidad: ésta se define como una condición en la cual las reservas funcionales de la actividad diaria están exhaustas debido a disfunciones cognitivas y físicas.

Un plan terapéutico óptimo sería una evaluación geriátrica multidimensio-

nal que contemple no solo las comorbilidades sino también el estado nutricional, mental y funcional.

ELVIS es un estudio italiano de fase III multicéntrico que demostró una ventaja en la calidad de vida y sobrevida usando vinorelvine en pacientes mayores de edad con cáncer de pulmón avanzado comparado con solo cuidados de soporte. El régimen gemcitabine + vinorelvine no fue más efectivo que este último como agente simple.

Hay pocos estudios prospectivos realizados con cisplatino; su uso se dificulta particularmente por los efectos colaterales renales y neurológicos en este grupo de pacientes. Maestu y cols. encontraron buena tolerancia y actividad con gemcitabine + carboplatino en bajas dosis.

En cuanto a la quimioterapia adyuvante, estudios aleatorizados demostraron que la quimioterapia posoperatoria mejora la sobrevida después de la cirugía en estadios II-IIIa en pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas.

Sin embargo los datos obtenidos en la población joven no se pueden adaptar a los pacientes de edad más avanzada. No se dispone de datos prospectivos específicos de quimioterapia adyuvante en este grupo de pacientes.

Calendario Oncológico 2007 - 2008

Enero 2007

18-20: Multidisciplinary Head and Neck Cancer Symposium. Rancho Mirage. EE.UU. www.ocologymeeting

19-21: Gastrointestinal Cancer Symposium. Orlando EE.UU.

Febrero

1-3: The 9th International Symposium on Anti- Angiogenic Agents. San Diego. EE.UU. www.antiangio2007.org

22-24: The prostate Cancer Symposium. Orlando. EE.UU.

Abril

14-18: American Association for Cancer Research Annual Meeting. Los Angeles. EE.UU. www.aacr.org

Mayo

2-5: 2nd International Symposium on Cancer Metastasis in the lympho-vascular System: Basis for Rational therapy. San Francisco. EE.UU. www.cme.ucsf.edu

5-9 89th Annual Meeting of the American Radium Society. Amsterdam. www.americanradium

Junio

1-5: ASCO 2007 Annual Meeting Chicago. EE.UU.

4-7: 10th International Conference on Malignant Lymphoma. Lugano. Suiza. www.lymphcon.ch/org.

Agosto

3-6: 5th Annual International Congress on the Future of Breast Cancer: Linking Therapeutics Strategies and Breast Cancer Subtypes. Koala Coast, EE.UU. www.cancercontere

4-6: 3rd International Congress on Kidney & Bladder Cancer. Orlando, EE.UU. www.cancercontere

27-31: International Union Against Cancer (UICC) World Cancer Congress. Suiza. www.iucc.org

Setiembre

2-6: 12th IASLC World Conference on Lung Cancer Seoul, Korea. <http://www.iaslc.org/>

3-9: The Australia and Asia Pacific Clinical Oncology Research Development (ACORD) Workshop: A Workshop on Effective Clinical Trial Design. Queensland, Australia. www.acordworkshop.

10-13: Fifth International Symposium on the Hormonal Carcinogenesis. Montpellier, France. www.ku.edu

12-16: 33rd ESMO Congress. Estocolmo. Suecia.

22-23: Fifth International Kidney Cancer Symposium. Chicago. EE.UU. www.kidne

29 3: 31st. ESMO Congress. Istanbul. Turkey. www.esno.org

Octubre

8-11: The Chemotherapy Foundation Symposium Innovative Cancer Therapy for tomorrow. New York. EE.UU. www.mssm.edu/tcf

9-11: Neoplastic Hematopathology Update. EE.UU. www.unmc.edu/depto

15-19: Society of Neurooncology Annual Conference. Orlando. EE.UU. www.manderson.org

Noviembre

8-11: The Chemotherapy Foundation Symposium Innovative Cancer Therapy for tomorrow. New York. EE.UU. www.mssm.edu/tcf

9-11: Neoplastic Hematopathology Update. EE.UU. www.unmc.edu/depto

15-19: Society of Neurooncology Annual Conference. Orlando. EE.UU. www.manderson.org

Diciembre

29 Nov-2 Dic: 7th International Conference on Ovarian Cancer. Houston. EE.UU. www.mdanderson.org.

10-14: VI International Meeting on Cancer Induced Bone Disease. San Antonio. EE.UU. www.cancerandbone.org

14-16: Aesthetic Surgery of the Breast Safe Surgical Approach pre-op and postop breast detection. Second European Symposium. Milano www.breastprs_milano.com

Febrero 2008

24-26: European Multidisciplinary Colorectal Cancer Congress 2008. Berlín, Alemania. www.colorectal2008.org