

# Resúmenes Seleccionados – Oncología

Cristian Ariel Rodríguez MSACP

## 1. Neoadjuvant chemotherapy without routine use of radiation therapy for patients with locally advanced rectal cancer: a pilot trial.

Schrag D, Weiser MR, Goodman KA, Gonen M, Hollywood E, Cercek A, Reidy-Lagunes DL, Gollub MJ, Shia J, Guillem JG, Temple LK, Paty PB, Saltz LB. *J Clin Oncol.* 2014 Feb 20; 32(6):513-8. doi: 10.1200/JCO.2013.51.7904. Epub 2014 Jan 13.

**Propósito:** Aunque la quimioradioterapia neoadyuvante logra tasas de recurrencia local bajas en aquellos pacientes con cáncer de recto estadio II a III, retrasa la administración de la quimioterapia óptima. Se comparó la utilización preoperatoria de 5-Fluorouracilo en infusión continua, leucovorina, y oxaliplatino (FOLFOX) + bevacizumab, con el uso selectivo de radioterapia, en lugar de la indicación rutinaria de quimioradioterapia.

**Pacientes y Métodos:** Treinta y dos pacientes con cáncer de recto estadio II a III, participaron en este ensayo clínico de fase II. Todos los pacientes eran candidatos para resección anterior baja con excisión total del mesorrecto (TME). Los pacientes debían recibir seis ciclos de FOLFOX, con la inclusión de bevacizumab en los ciclos 1 a 4. Los pacientes con enfermedad estable / progresiva se les realizó radioterapia antes de TME, mientras que los pacientes respondedores iban directamente a TME. Se indicó radioterapia postoperatoria, si no se lograba resección R0. Se recomendó el uso de FOLFOX x 6 en el postoperatorio, pero los regímenes adyuvantes fueron dejados a elección del médico tratante. El objetivo primario fue la tasa de resecciones R0.

**Resultados:** Entre Abril de 2007 y Diciembre de 2008, 32 (100%) de los 32 participantes en el estudio tuvieron resecciones R0. Dos pacientes no completaron la quimioterapia preoperatoria debido a toxicidad cardiovascular. Ambos tuvieron quimioradioterapia preoperatoria y resección R0. De los 30 pacientes que completaron la quimioterapia preoperatoria, todos tuvieron regresión tumoral y posterior TME sin quimioradioterapia preoperatoria. La tasa de respuesta patológica completa a la quimioterapia sola fue 8 de 32 (25%, IC del 95%, 11% y 43%). La tasa de recurrencia local 4 años fue del 0% (IC del 95%, 0% a 11%), el intervalo libre de enfermedad a 4 años fue del 84% (IC del 95%, 67% y 94%).

**Conclusión:** En pacientes seleccionados, con estadios clínicos II o III de cáncer de recto, el tratamiento con quimioterapia neoadyuvante y radioterapia selectiva no parecería comprometer los resultados oncológicos. Actualmente se encuentra abierto en Estados Unidos, un estudio randomizado multicentrico fase III (PROSPECT) para validar esta experiencia preliminar.

**Comentarios:** Aunque presenta bajo número de pacientes enrolados, este estudio piloto del Memorial Sloan-Kettering Cancer Center de New York, resulta muy interesante por el hecho de que a pesar de la mejora en la tasa de recurrencias locales lograda desde la incorporación de la quimioradioterapia en el tratamiento del cáncer de recto localmente avanzado, no se ha podido mejorar el índice de metástasis a distancia. De esta manera, se estaría administrando en forma sistémica dosis óptimas de agentes quimioterápicos e indicando en forma selectiva la radioterapia, con la consecuente disminución de los trastornos en la esfera urinaria, esfinteriana y/o sexual.

## 2. Does reevaluation of colorectal cancers with inadequate nodal yield lead to stage migration or the identification of metastatic lymph nodes?

Chen L, Kalady MF, Goldblum J, Seyidova-Khoshknabi D, Burks EJ, Roberts PL, Ricciardi R. *Dis Colon Rectum.* 2014 Apr; 57(4):432-7. doi: 10.1097/DCR.0000000000000052.

**Antecedentes:** La NCCN (National Comprehensive Cancer Network) recomienda la reevaluación rutinaria de todos aquellos especímenes estadios II de cáncer colorectal con menos de 12 ganglios en el muestreo. Sin embargo, existe poca evidencia científica que demuestre beneficios en su reestadificación.

**Objetivo:** El objetivo de este estudio fue demostrar el efecto de la reevaluación patológica de aquellos especímenes de cáncer colorectal que tuvieran menos de 12 ganglios.

**Diseño:** Revisión retrospectiva de los reportes patológicos.

**Material y Pacientes:** Este estudio fue realizado en 2 centros polivalentes de referencia. Se realizó una reevaluación de los especímenes con el objetivo de encontrar ganglios linfáticos adicionales. Se incluyeron todos aquellos pacientes con cáncer colorectal estadio I a III operados entre el 1 de enero de 2007 y el 31 de marzo de 2011, que hayan tenido un conteo ganglionar inadecuado. Se evaluó el estadio patológico inicial y luego de la reestadificación. También fueron evaluadas las siguientes variables: 1- número total de ganglios linfáticos, 2- número de ganglios linfáticos metastásicos, 3- número de ganglios negativos y 4- promedio de ganglios linfáticos.

**Resultados:** En 83 casos se reevaluó la pieza anatomopatológica sobre un total de 1682 especímenes. El promedio de ganglios encontrados en la primera descripción fue de  $7.2 \pm 2.6$ . En la reevaluación, en el 80% de los pacientes se encontró uno o más nuevos ganglios. En promedio,  $6.9 \pm 9.6$  ganglios linfáticos nuevos fueron detectados en la reevaluación. Con 1 ganglio linfático metastásico en 4 de 83 pacientes (4,8%). Después de la reestadificación patológica, un único paciente tuvo un cambio de estadio del TNM (1,2%) de N1 a N2. El promedio de ganglios linfáticos cambió en 13 de 15 pacientes (87% de los tumores estadio III). Solo 4 de estos tuvieron un cambio en el cuartil del rango de ganglios linfáticos.

**Limitaciones:** Estudio retrospectivo con una muestra pequeña.

**Conclusión:** En pocos pacientes se descubrieron nuevos ganglios metastásicos o hubo un cambio en el estadio luego de la reevaluación. El efecto de la reevaluación patológica en el tratamiento y resultados debería ser investigado.

**Comentarios:** Interesante trabajo que pone en tela de juicio la reevaluación rutinaria de todos aquellos especímenes estadios II de cáncer colorectal, con menos de 12 ganglios como lo recomienda la NCCN. Sin embargo, debemos tener en cuenta algunas limitantes del mismo a la hora de valorar sus resultados, como por ejemplo: ser un estudio retrospectivo, que si bien tuvo una población de estudio inicial numerosa, solo 83 pacientes cumplieron con los criterios de inclusión, siendo este un sesgo importante ya que quizás una muestra más numerosa podría descubrir una mayor cantidad de ganglios linfáticos metastásicos.

**3. Prediction of response to preoperative chemoradiotherapy in rectal cancer by using reverse transcriptase polymerase chain reaction analysis of four genes.** Giuratrabocchetta S, Pecorella G, Stazi A, Watanabe T, Kobunai T, Akiyoshi T, Matsuda K, Ishihara S, Nozawa K. *Dis Colon Rectum*. 2014 Jan; 57(1):23-31. doi: 10.1097/01.dcr.0000437688.33795.9d.

**Antecedentes:** Los pacientes con cáncer de recto muestran un amplio espectro de respuestas al tratamiento con quimio y radioterapia. Algunos patrones de expresión genética se han reportado para la predicción de respuesta al tratamiento con quimioradioterapia en cáncer de recto, pero la ausencia de ensayos prácticos ha restringido el uso de esta técnica.

**Objetivo:** Identificar un grupo de genes que puedan ser utilizados para predecir la respuesta a la quimioradioterapia en cáncer de recto.

**Material y Pacientes:** Estudio retrospectivo. Se estudiaron 62 pacientes que recibieron quimioradioterapia pre operatoria por cáncer de recto. Se estudió la expresión genética en 46 modelos experimentales a través de chips de ADN (microarray), y la asociación entre la expresión genética y la respuesta a la quimioradioterapia. La reacción en cadena de la polimerasa con transcriptasa inversa cuantitativa (RT-PCR) fue realizada para validar los niveles de expresión de los genes identificados en los chips de ADN o microarrays. Se desarrolló un modelo de expresión genética para validar la respuesta a la quimioradioterapia, basado en los hallazgos de la reacción en cadena de la polimerasa con transcriptasa inversa, y se validó esto usando 16 modelos de pruebas independientes.

**Resultados:** Se identificaron 24 sondas con niveles de expresión genética significativamente diferentes entre tumores respondedores y no respondedores. Entre los 18 genes identificados por la nomenclatura de genes (HUGO Gene Nomenclature Committee), la prueba de reacción en cadena de la polimerasa con transcriptasa inversa detectó diferencias significativas en la expresión de 16 genes entre respondedores y no respondedores. Se construyó luego un modelo predictivo usando diferentes sets de estos 16 genes, obteniendo el más alto rango de exactitud (89,1%) con LRR1Q3, FRMD3, SAMD5, TMC7. La exactitud predictiva independiente para del patrón de 4 genes en estos 16 pacientes fue de 81,3%.

**Limitaciones:** Es necesario validar el estudio en una cohorte diferente y con mayor número de pacientes.

**Conclusiones:** El patrón de 4 genes identificados en este estudio está estrechamente relacionado con la respuesta a la quimioradioterapia en cáncer de recto.

**Comentarios:** Aunque existen algunos estudios previos utilizando perfiles genéticos para el desarrollo de modelos predictivos de la respuesta a la quimioradioterapia en cáncer de recto, este es el primero, que utiliza la reacción en cadena de la polimerasa con transcriptasa inversa cuantitativa (RT-PCR), que permite en forma adecuada y reproducible la cuantificación de genes obtenidos desde el ARN de pequeñas cantidades de tejidos frescos (biopsias) u embebidos en parafina, lo que permite que sea un método aplicable en la práctica diaria.

**4. Intratumoural budding (ITB) in preoperative biopsies predicts the presence of lymph node and distant metastases in colon and rectal cancer patients.**

Zlobec I, Hädrich M, Dawson H, Koelzer VH, Borner M, Mallaev M, Schnüriger B, Inderbitzin D, Lugli A. *Br J Cancer*. 2014 Feb 18; 110(4):1008-13. doi: 10.1038/bjc.2013.797. Epub 2013 Dec 24.

**Antecedentes:** En cáncer colorectal, el "budding" o brote tumoral en el frente de invasión, es asociado con una mayor

tasa de compromiso ganglionar y de metástasis a distancia. Sorprendentemente, el budding puede ser detectado en las biopsias preoperatorias (intratumoral budding o ITB) y podría tener una relevancia clínica similar. Es por eso que se decidió investigar si el ITB en las biopsias preoperatorias de cáncer colorectal puede ser aplicado a la práctica diaria.

**Métodos:** Se evaluaron 133 biopsias (ptes. con cáncer colorectal sin neoadyuvancia) utilizando inmunohistoquímica para pancitoqueratina AE1/AE3. En todas las biopsias se identificaron las regiones con mayor densidad de "brotes o buds" y estos fueron contabilizados mediante el uso de un microscopio con campo de alto aumento (HPF) 40x.

**Resultados:** Un gran número de brotes o buds en la biopsias se asociaron a un mayor estadio T ( $p=0.0143$ ), metástasis ganglionares ( $p=0.0007$ ), invasión linfática ( $p=0.0065$ ), invasión venosa ( $p=0.0318$ ) y metástasis a distancia ( $p=0.0013$ ). Utilizando la prueba de regresión logarítmica, se construyó una escala para estimar la probabilidad de compromiso ganglionar y metástasis a distancia, usando el número de brotes o buds tumorales (por ej. 10 buds x HPF: 64% de chances de compromiso ganglionar; 30 buds x HPF: 86%). La concordancia inter-observador fue excelente (coeficiente de correlación intraclase: 0.813).

**Conclusiones:** El budding intratumoral puede ser evaluado en las biopsias preoperatorias de cáncer colorectal. Es práctico, reproducible y predictivo de metástasis ganglionares y a distancia. El budding intratumoral reúne los criterios para una investigación prospectiva.

**Comentarios:** El Budding es un marcador pronóstico independiente descrito en diferentes trabajos. Existen varios escenarios donde podría ser útil, como por ejemplo en la estratificación de pacientes con cáncer de recto estadio II (en bajo o alto riesgo), con lo cual indicaríamos de manera selectiva tratamiento neoadyuvante, evitando las complicaciones de aquellos pacientes que no serían beneficiados con el mismo; o también en tumores T1 resecaados en forma endoscópica o transanal, los cuales también se beneficiarían con una resección quirúrgica.

#### 5. Long-term Effects of Chemoradiotherapy for Anal Cancer in Patients with HIV Infection: Oncological Outcomes, Immunological Status, and the Clinical Course of the HIV Disease

Fraunholz IB, Haberl A, Klauke S, Gute P, Rödel CM. Dis Colon Rectum. 2014 Apr; 57(4):423-31. doi: 10.1097/DCR.000000000000057.

**Antecedentes:** A pesar de la creciente evidencia a favor de la quimiorradioterapia como tratamiento estándar para el cáncer anal en los pacientes con infección por HIV, todavía hay cierta incertidumbre en cuanto al aumento de la toxicidad y los efectos adversos sobre el estado inmunológico.

**Objetivo:** Presentar los resultados clínicos de la utilización de 5-fluorouracilo/mitomicina C más radioterapia concurrente para el tratamiento del carcinoma anal en pacientes con infección por el HIV, con énfasis en la evolución a largo plazo del recuento de CD4 y la morbilidad relacionada con el HIV durante el seguimiento.

**Diseño:** Revisión retrospectiva de historias clínicas.

**Pacientes:** Entre 1997 y 2012, 36 pacientes con VIH positivo, fueron tratados con quimiorradioterapia estándar (dosis media, 54 Gy (rango, 50,4-60,4) a 1,8 Gy/fracción. 5-fluorouracilo, 800-1000 mg/m<sup>2</sup>, en los días 1 - 4 o 1-5. Mitomicina C, 10 mg/m<sup>2</sup>, en el 1° día, de la primera y quinta semana).

**Principales medidas de resultado:** Se realizó un análisis retrospectivo con respecto a la respuesta del tumor, el control local, sobrevida relacionada al cáncer, sobrevida global y toxicidad. Parámetros inmunológicos, incluyendo recuento de CD4 pre y post-tratamiento, carga viral y morbilidad específica del HIV, fueron registrado durante el seguimiento.

**Resultados:** El tratamiento con quimiorradioterapia se pudo realizar en todos los pacientes. Toxicidad de grado 3 ocurrió en 17/36 pacientes (47%). La respuesta completa se logró en 31 pacientes (86%). Control local a cinco años, no realización de colostomía, sobrevida específica por cáncer y la sobrevida global fueron 72%, 87%, 77% y 74%, respectivamente. El recuento medio de CD4 pre tratamiento disminuyó significativamente de 367 células/ $\mu$ L a 139 células/ $\mu$ L, de 3 a 7 semanas después de la finalización de la quimiorradioterapia ( $p < 0,001$ ). Cuatro pacientes (11%) experimentaron enfermedades oportunistas durante el seguimiento (media 66; rango 10-164 meses).

**Limitaciones:** Este estudio está limitado por su diseño retrospectivo y el pequeño tamaño de la muestra.

**Conclusiones:** Nuestros datos confirman una vez más que, en la era de la terapia antirretroviral de alta actividad (HAART), el cáncer anal puede ser tratado en los pacientes HIV positivos con quimiorradioterapia estándar, con resultados clínicos similares al de sus contrapartes VIH negativas. El descenso en el conteo de CD4 luego de la quimiorradioterapia, que permanece disminuido hasta 6 años después de la misma, no se asoció con un aumento de la morbilidad relacionada con el VIH.

**Comentarios:** Interesante actualización sobre el manejo de aquellos pacientes con cáncer anal y HIV. Si bien tiene los sesgos de un estudio retrospectivo, con bajo número de casos, es una de las publicaciones con mayor número de pacientes HIV con cáncer de ano que recibieron tratamiento quimiorradioterápico estándar, y la primera en valorar los efectos clínicos e inmunológicos a largo plazo de la quimiorradioterapia.