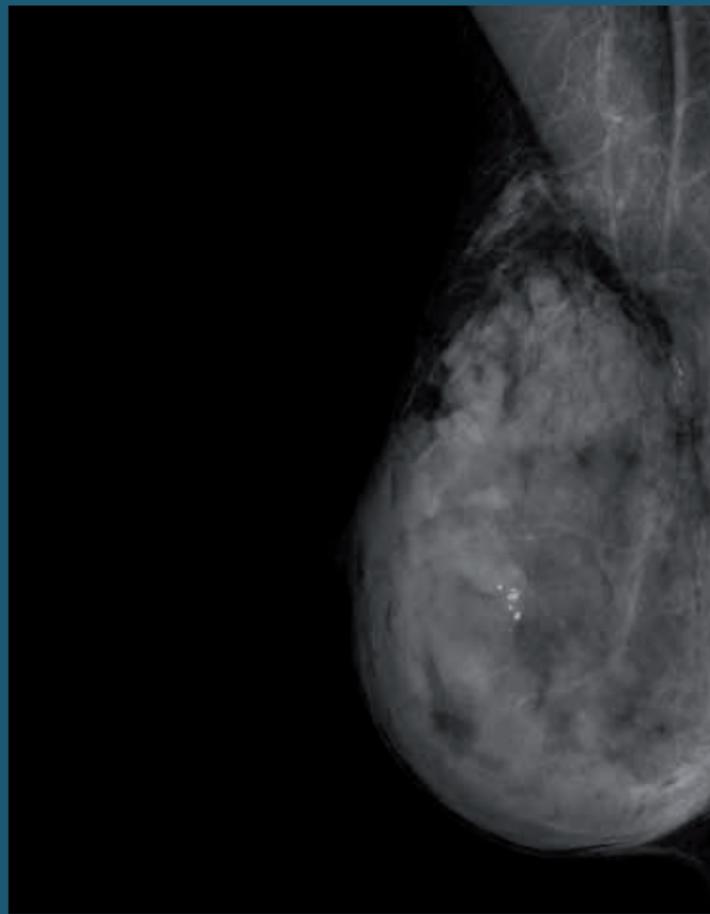


ISSN 2222-5730

# *Carcinos*

*Καρκίνος*  
*Revista de Investigación Oncológica*



Volumen 1 Número 2 Diciembre 2011

 **Incosalud**

# Contenido

## Editoriales

## Páginas

*Aguilar A.* Aspectos éticos en el manejo de las terapias “Diana” .....39

## Artículos Originales

*Orozco J, et al.* Evaluación económica del dasatinib en el tratamiento de la leucemia mieloide crónica en pacientes resistentes al imatinib en Perú, versus nilotinib y dosis mayores de imatinib.....41

*García B, et al.* Efecto de una dosis aguda de radiación ionizante en la viabilidad celular de diferentes subtipos de leucemias agudas.....47

*Mas L, et al.* Estado mutacional de los exones 19 y 21 de EGFR en adenocarcinoma de pulmón: Estudio en 122 pacientes peruanos y revisión de la evidencia de eficacia del inhibidor tirosina kinasa erlotinib.....52

## Reporte de casos

*Vásquez J, et al.* Tumor de células germinales de ovario en dos hermanas con retardo mental.....62

## Temas de Revisión

*Guerrero J.* El rol de la mamografía en el diagnóstico del cáncer de mama .....68

## ASPECTOS ÉTICOS EN EL MANEJO DE LAS TERAPIAS “DIANA”

Dr. Alfredo Aguilar Cartagena  
Director de *Carcinos*

Las nuevas dianas terapéuticas deben su éxito al bloqueo de forma específica de los dos aspectos más importantes de la biología del cáncer, la generación y transmisión de la señal del crecimiento celular y el proceso de angiogénesis.<sup>1</sup>

Así, anticuerpos monoclonales, inhibidores de enzima tirosina kinasa, de mTOR, de la matrix metalo-proteinasa, de la telomerasa y otros han logrado rápida incorporación a los estándares de tratamiento gracias a que aumentan la sobrevida libre de progresión y mejoran la calidad de vida de los pacientes.<sup>2</sup>

Sin embargo, en contra de un acceso irrestricto de los pacientes a estas “perlas” medicinales, están la reducida afinidad por las células tumorales respecto de las demás células del organismo y el alto costo de desarrollo y producción de estas moléculas, lo que limita su empleo a un selectivo grupo de pacientes en situaciones especiales y casi siempre en obediencia a la presencia de *dianas* previamente identificados mediante pruebas genéticas.<sup>3</sup>

Es obvio que, la publicación en abril del 2003 de la secuencia del genoma humano ha estimulado enormemente la investigación sobre las aplicaciones médicas de la genómica. Desde entonces se hizo cada vez más evidente la necesidad de conocer las diferencias entre nuestros genomas individuales y estudiar porqué esas diferencias nos hacen distintos, no solo en términos de apariencia física, sino en relación a nuestro riesgo de padecer enfermedades o en la respuesta que presentemos tras la administración de los medicamentos.<sup>4</sup>

La genómica, al ser aplicada a la medicina, ofrece la posibilidad de avanzar en una medicina más personalizada, que haga uso eficiente del conocimiento de las diferencias genéticas individuales, de las causas moleculares de las enfermedades y de la influencia de los factores ambientales en el desarrollo de las mismas.<sup>5</sup> Este potencial se ha concretado en oportunidades para llevar a cabo un mejor diagnóstico, incluso pre sintomático, desarrollar terapias más

seguras y eficientes adaptadas a grupos de población con características genéticas diferenciadas, reclasificar algunas enfermedades atendiendo a sus causas moleculares y posibilitar nuevos enfoques para la epidemiología y la salud pública.<sup>6</sup>

Ejemplos de estas cohortes poblacionales hay muchos, pero particularmente interesante es el que nos muestra el Dr. Luis Mas, en el estudio que publica en este número de *Carcinos*, donde describe las frecuencias de mutaciones del gen EGFR, exones 19 y 21, halladas en 122 muestras de pacientes peruanos con adenocarcinoma de pulmón confirmado histológicamente y su comportamiento frente al tratamiento con erlotinib en primera línea; haciendo una comparación con las frecuencias reportadas en la población norteamericana (10%) y de otros países de la región y del Asia donde es aún mayor.

Sin embargo, conforme la medicina genómica forma parte de los procedimientos clínicos de rutina, nuevas cuestiones éticas salen a la luz.<sup>7</sup> Así por ejemplo, se necesita incrementar la información de los pacientes y la formación de los profesionales de la salud en estas materias, garantizar la equidad (tanto social como geográfica) en el acceso de estas tecnologías, definir esquemas de acreditación de laboratorios y garantía de la calidad de los test genéticos, garantizar la protección de los datos personales y desarrollar una legislación que evite la discriminación por rasgos genéticos.<sup>8</sup>

Conforme transcurre el tiempo, hay un mayor número de patologías cuya incidencia puede predecirse en la población debido a la identificación de factores específicos de riesgo o a factores de susceptibilidad genética, siendo posible mediante técnicas de genética molecular, predecir el riesgo de grupos poblacionales con varios años de antelación a la aparición de los primeros signos y síntomas de la enfermedad, con lo cual se hace posible plantear estrategias de prevención, predecir los costos asociados al riesgo, definir actuarialmente primas de seguros en función del riesgo y plantear nuevas políticas de prevención primaria y secundaria.<sup>9</sup>

Es importante comprender que los planteamientos médicos, éticos y legales en relación a la utilización de pruebas genéticas no van a permanecer invariables a través del tiempo, por el contrario deberán ser revisados y corregidos periódicamente a medida que avanza la ciencia y evoluciona la sociedad y en esto la comunidad médica juega un papel clave en concienciar a los pacientes y, por tanto, a la opinión pública acerca del correcto uso de estas nuevas tecnologías.<sup>10</sup> Una de las ventajas de la cultura globalizada de Internet es que muchas de las noticias dan la vuelta al mundo en segundos. La desventaja es que hay que saber filtrar la información, y discernir su verdadero valor y – como siempre – para quién es bueno.

En 1971, el oncólogo y humanista norteamericano Van Rensselaer Potter escribía: “Hay dos culturas – ciencias y humanidades- que parecen incapaces de hablarse una a la otra y si ésta es parte de la razón de que el futuro de la humanidad sea incierto, entonces posiblemente podríamos construir un “puente hacia el futuro” construyendo la disciplina de la Bio-ética como un eslabón entre ambas. Los valores éticos no pueden ser separados de los hechos biológicos. La humanidad necesita urgentemente de una nueva sabiduría que le proporcione el “conocimiento de cómo usar el conocimiento” para la supervivencia del hombre y la mejora de la calidad de vida”

#### Referencias:

1. Genoma y Medicina. Genoma España. 2004
2. Drews J, et al: Receptor Tyrosine Kinases. The Main Targets For a New Anticancer Therapy. *Curr Drug Targets*, 2003;4: p13-21.
3. Evans WE Relling MV.: Pharmacogenomics: Translating Functional Genomics Into Rational Therapeutics. *Science* 1999; 286: 487-91.
4. Meyer VA. Pharmacogenetics and Adverse Drugs Reactions. *Lancet* 2000; 356: 1667-71.
5. Venter JC, Adams M.D.; Myers E.W, et al. The Sequence of the Human Genome. *Science* 2001; 291:1304 -1351.
6. McLeod HL, Evans WE. Pharmacogenomics: Unlocking the Human Genome for Better Drug Therapy. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 2001;41: 101-21.
7. Gomez Gallego F. El Estudio del ADN en Medicina. Aplicaciones Clínicas Frente a Implicancias Éticas. En: Cuadernos del Master en Derecho Sanitario. Banderas F., Delgado S., Ruiz de La Cuesta JM, Sanchez Caro J. 2002. Universidad Complutense de Madrid. Facultad de Medicina. Departamento de Toxicología y Legislación Sanitaria.
8. Mould A. Implications of Genetics Testing: Discrimination in Life Insurance and Future Directions. *J Law Med* 2003; 10: 480-487.
9. Bonn D. Genetic Testing and Insurance: Fears Unfounded?. *Lancet* 2000; 355: 1526.
10. Nowlan W. Human Genetics. A Rational View of Insurance and Genetic Discrimination. *Science* 2002; 297:195-6.

PUBLICA EN ESPAÑOL, PUBLICA EN *CARCINOS*



Envía tu manuscrito a: [carcinos@oncosalud.com.pe](mailto:carcinos@oncosalud.com.pe)

## Evaluación económica del dasatinib en el tratamiento de la leucemia mieloide crónica en pacientes resistentes al imatinib en Perú, versus nilotinib y dosis mayores de imatinib

Economic evaluation of dasatinib in chronic myelogenous leukaemia patients resistant to imatinib in Peru, compared to nilotinib and high doses of imatinib

Jhon Orozco<sup>1</sup>, Juan Valencia<sup>2</sup>, Eleonora Aiello<sup>3</sup> y Sebastián Garrido Lecca<sup>4</sup>.

### RESUMEN

**Introducción:** Dentro del tratamiento de la Leucemia Mieloide Crónica (LMC) en Perú, y en base a una evaluación económica realizada previamente, se compararon los costos y la relación de Costo-Efectividad del uso de la dosis de 100 mg/día y 140 mg/día de dasatinib, el uso de 800 mg/día de nilotinib y el uso de una dosis mayor de imatinib (800mg/día), para cada fase de la enfermedad, en pacientes que desarrollaron resistencia a la dosis habitual de imatinib. **Métodos:** Para realizar la evaluación económica se utilizó un modelo de Markov, donde se consideró una cohorte de 10 000 pacientes con LMC en sus tres fases (fase crónica, acelerada y blástica), a lo largo de toda la vida y con una tasa de descuento del 3,5% para los costos y beneficios. Los resultados del modelo incluyeron los costos de cada alternativa de tratamiento con dasatinib, nilotinib ó imatinib, y los años de vida ajustados a calidad (QALYs) ganados. Los costos se expresan en Nuevos Soles (S/.) del año 2010. **Resultados:** En la fase crónica de la enfermedad, dasatinib 100 mg/día produjo la mayor cantidad de QALYs con 6,62 y la menor relación de costo-efectividad. En la fase acelerada, dasatinib 140 mg/día también mostró la menor relación de costo-efectividad en comparación con imatinib y nilotinib. En la fase blástica, dasatinib mostró menor relación de costo-efectividad que imatinib. **Conclusiones:** El dasatinib 100 mg/día mostró índices más bajos de costo-efectividad que las dosis de 800 mg/día de nilotinib para el tratamiento de pacientes con resistencia a la dosis habitual de imatinib en la fase crónica de la LMC, así como en la acelerada y respecto a imatinib 800 mg en la fase blástica. Aunque hubo un aumento de los costos en general, especialmente, debido al costo de dasatinib en 140 mg/dosis al día, este hecho se explica por el aumento en años de vida ganados y, en consecuencia, el mayor uso de medicamentos y de recursos médicos.

### ABSTRACT

**Introduction:** Within the framework of Chronic Myelogenous Leukaemia (CML) treatment in Peru, and based on a previously performed economic evaluation, we compared the costs and cost-effectiveness ratio of using 100mg/day and 140 mg/day doses of dasatinib with the use of 800 mg/day doses of nilotinib or an increased dose of imatinib (800mg/day), for each phase of the disease, in patients who developed resistance to habitual doses of imatinib. **Methods:** A Markov model was used for this economic evaluation, which considered a cohort of 10 000 CML patients in its three phases (chronic, accelerated and blast phase), a lifetime horizon and a 3.5 % discount rate for costs and benefits. Model results included the costs of each treatment alternative with dasatinib, nilotinib or imatinib, and Quality Adjusted Life Years (QALYs) gained. Costs were measured in Peruvian SOLES of year 2010. **Results:** In the chronic phase of the disease, dasatinib 100 mg/day yielded the highest amount of QALYs with 6.62 and the lowest cost-effectiveness ratio. In the accelerated phase, dasatinib 140 mg/day also showed the lowest cost-effectiveness compared to nilotinib and imatinib. In the blast phase, dasatinib showed lower cost-effectiveness ratio than imatinib. **Conclusions:** Dasatinib 100 mg/day showed lowest cost-effectiveness ratios than doses of 800 mg/day of nilotinib and imatinib 800 mg for the treatment of patients with CML resistant to usual imatinib doses in the chronic phase, as well as in the accelerated and blast phases. Although there was an overall cost increase, especially due to the cost of dasatinib in 140 mg/day doses, this fact was explained by the increase in life years gained and, consequently, the use of medical resources and drugs.

**Palabras clave:** Leucemia, Mieloide, Imatinib, Dasatinib, Nilotinib, Costo Efectividad, Resistencia

**Key words:** Leukemia, Myelogenous, Imatinib, Dasatinib, Nilotinib, Cost Effectiveness, Resistance

#### Afiliaciones:

- 1, Grupo Evaluación de Tecnologías en Salud, Universidad CES Medellín Colombia
- 2, Bristol Myers Squibb (BMS), Colombia.
- 3, Bristol Myers Squibb (BMS), Sudamérica.
- 4, Bristol Myers Squibb (BMS), Perú.

**Autor para correspondencia:**

Sebastian Garrido Lecca de la Piedra  
Bristol Myers Squibb (BMS), Perú.  
Email: sebastian.garrido@bms.com

## INTRODUCCIÓN

La leucemia mieloide crónica (LMC) es una condición maligna de las células hematopoyéticas primordiales y representa cerca del 15 % de los pacientes con leucemia.<sup>1</sup> En un 95 % de los casos, los pacientes con LMC tienen una anomalía cromosómica conocida como cromosoma Filadelfia<sup>2-5</sup> con la consecuente anomalía molecular de la proteína quimérica BCR-ABL, una tirosinquinasa<sup>6</sup> que favorece la proliferación, la resistencia a la apoptosis y altera la adhesión.<sup>7-9</sup>

La enfermedad, generalmente, comienza con una fase crónica que progresa durante varios años, alrededor de cuatro a seis si se deja sin tratamiento, para pasar a una fase acelerada de 18 meses aproximadamente; y finalmente, entra en una fase blástica de unos cuatro a seis meses.<sup>10-12</sup> A la fecha solo el trasplante de médula ósea ofrece una cura, con un alto riesgo, y sólo es disponible para una minoría de pacientes con condiciones muy específicas y dependiendo de la disponibilidad de un donante. Los tratamientos con medicamentos para el control de la enfermedad incluyen interferón alfa e hidroxiúrea. El primero, con una marcada toxicidad y una disminución de su eficacia directamente proporcional al tiempo de duración de la fase crónica<sup>12</sup>, y el segundo, no ha mostrado evitar la progresión de la enfermedad hacia las fases acelerada y blástica.<sup>13</sup> Adicionalmente, existen los medicamentos inhibidores de la tirosin-quinasa BCR-ABL, cuyo primer exponente fue el imatinib, que se convirtió desde el año 2001 en el tratamiento estándar de primera línea para la leucemia mieloide crónica recién diagnosticada.<sup>14-16</sup> Sin embargo, hasta el 30 % de los pacientes recién diagnosticados en la fase crónica, y tratados con imatinib, descontinúan la terapia después de cinco años de seguimiento debido a falla terapéutica o a toxicidad.<sup>17-18</sup> Más recientemente fue aprobado en Estados Unidos y en la Unión Europea, el medicamento dasatinib, un inhibidor de la tirosinquinasa BCR-ABL, que ha demostrado ser seguro y efectivo en las tres fases de la LMC cromosoma Filadelfia positivo.<sup>19-21</sup> El dasatinib, *in vitro*, posee 325 veces más potencia que el imatinib en la inhibición de la tirosina-quinasa BCR-ABL.

Es así como, para el tratamiento de los pacientes resistentes a las dosis convencionales de imatinib o que han presentado eventos adversos severos, se ha propuesto aumentar a 600 u 800 mg, o cambiar a dasatinib, a dosis de 100 mg o de 140 mg en la fase crónica, y a 140 mg en la fase acelerada y en la fase blástica. También, se ha propuesto la utilización de otro medicamento inhibidor de la SRC-ABL

kinasa como es el nilotinib, a dosis de 800 mg en la fase crónica y en la fase acelerada<sup>22</sup>.

El Consorcio de Economía de la Salud de York presentó en febrero de 2009 el reporte final de la investigación *An economic evaluation of dasatinib for the treatment of chronic myelogenous leukaemia in imatinib – resistant patients*<sup>23</sup>, el cual mostró que el medicamento dasatinib está asociado con un incremento en la expectativa de vida y en los años de vida ajustados por calidad (QALYs por sus siglas en inglés *Quality Adjusted Life Year*) con un costo-efectividad incremental de 36 435 libras por QALY, y que la gran mayoría de los costos aumentados eran debidos a un incremento en la expectativa de vida asociada con el tratamiento con dasatinib.

El presente trabajo pretende hacer una evaluación económica del dasatinib en el tratamiento de la LMC en pacientes resistentes al imatinib, a partir de las probabilidades de cambio entre estados de salud, encontradas en el estudio realizado por el Consorcio de Economía de la Salud de York.

## MÉTODOS

De acuerdo a la *Task force on good research practices on transferability of economic data in health technology*<sup>24</sup>, los datos pueden ser transferibles si ellos pueden ser adaptados para aplicar en otros países o regiones. La revisión de las guías y protocolos de manejo de la LMC en Perú<sup>25</sup> nos permite asumir unos patrones de uso similares a los contemplados en el modelo original. Igualmente, en el trabajo de York, no encontramos variables que nos permitan inferir diferencias en la efectividad de los tratamientos, en razón de características poblacionales particulares. Es decir, las probabilidades de pasar de un estado de salud a otro, en el modelo de Markov, planteado para la leucemia mieloide crónica, se pueden asumir según el modelo original. Sin embargo, consideramos que sí es muy alta la probabilidad de que se presenten diferencias en los costos de tratamiento médico adicionales a los del tratamiento farmacológico y, adicionalmente, es evidente que existen diferencias en la mortalidad por causas diferentes a la LMC entre la población de los ensayos clínicos originales y la de Perú. Los datos de mortalidad en Perú fueron tomados de las estadísticas vitales del observatorio de salud global de la Organización Mundial de la Salud para el año 2008.<sup>26</sup>

### Métodos para la evaluación económica

Con el objetivo de poder hacer una evaluación de la

eficiencia de dos o más alternativas de acción, se utiliza el análisis de costo-efectividad que nos permite evaluar los resultados en salud por cada unidad de recurso invertido.<sup>27</sup> Para la evaluación económica del dasatinib en pacientes con LMC resistentes a dosis habituales de imatinib, se tuvieron en cuenta las efectividades reportadas en el estudio original, y con los costos para Perú y los ajustes en la mortalidad se procedió a ajustar el modelo; para así, obtener los resultados de costos de los tratamientos, las relaciones de costo-efectividad y los análisis incrementales entre los diferentes tratamientos con los inhibidores de la SRC-ABL Kinasa. El desarrollo del modelo contempló los supuestos iniciales del trabajo de York de una población de diez mil pacientes con una edad de inicio de 56 años y un horizonte de tiempo de toda la vida, la tasa de descuento para los costos y para los beneficios se conservó en 3,5 % para ambos<sup>28</sup>. Para el caso de los eventos adversos, sólo se incluyeron aquellos que impactaran el costo y la calidad de vida, es decir, eventos adversos serios (EAS). El modelo original de York, solo los consideró en el periodo inicial de tratamiento, en parte, debido a la falta de datos con el dasatinib en el largo plazo. Estos EAS fueron tenidos en cuenta, tanto en los costos como en la pérdida de utilidad.

#### Cálculo de los costos

Los costos de los medicamentos fueron tomados de los reportes de las compras realizadas por el Seguro Social de Salud (ESSALUD) en Soles. El precio del imatinib de 400 mg fue de S/. 224 por tableta para el año 2010. El precio del dasatinib fue de S/. 333,08 por 100 mg por día, y el precio del nilotinib fue de S/. 479,32 por 800 mg por día. Estos datos fueron tomados del Sistema Electrónico de Contrataciones del Estado (SEACE).<sup>29</sup> Para el cálculo de los costos de las intervenciones médicas en Perú, se usó el manual tarifario de prestaciones de salud a terceros del Seguro Social de Salud (ESSALUD) actualizado al año 2010. El horizonte de tiempo para el cálculo de estos costos fue desde el diagnóstico inicial de la LMC, durante la vida del paciente y hasta su muerte.

## RESULTADOS

A continuación, se presentan los costos y las efectividades resultantes de correr el modelo para Perú. Estos resultados de costos y efectividades, en términos de años de vida ganados y de QALYs, se pueden observar en la **tabla 1**.

#### Resultados de costos

Cuando el dasatinib es usado en la fase crónica a una dosis de 100 mg, el costo del tratamiento total para el resto de la vida de cada paciente se calculó en S/. 1'000 137, comparados con S/. 1'199 824 para el grupo nilotinib y S/. 776 010 para el grupo de imatinib. Para pacientes en la fase acelerada tratados con dasatinib a 140 mg, los costos totales durante su vida alcanzarían S/. 517 995. Los pacientes tratados con Imatinib alcanzaron un costo total de S/. 208 861. En el caso del nilotinib, el costo total fue de S/. 481 771. En la fase blástica, el costo del tratamiento para los pacientes tratados con dasatinib a 140 mg. fue de S/. 141 789 y de S/. 77 136 para los pacientes tratados con imatinib.

#### Resultados de efectividad

En la fase crónica, los pacientes tratados con dasatinib lograron 6,62 QALYs, en comparación con el imatinib a dosis de 800 mg, que obtuvieron 4,14 QALYs, y los pacientes con nilotinib de 800 mg, que obtuvieron 5,80 QALYs. Los pacientes con LMC durante la fase acelerada, y que fueron tratados con dasatinib de 140 mg, obtuvieron un total de 2,83 QALYs, en contraste con aquellos tratados con Imatinib 800 mg, que experimentaron 0,83 QALYs. Los pacientes tratados con nilotinib experimentaron 2,00 QALYs. En la fase blástica, aquellos pacientes que recibieron dasatinib a 140 mg experimentaron una expectativa de vida significativamente mayor que los pacientes que recibieron imatinib. Los años de vida ganados para los pacientes con dasatinib fue de 2,3 veces más que la de los pacientes con imatinib.

**Tabla 1.** Resultados de costos y efectividades.

	Fase crónica			Fase acelerada			Fase blástica	
	Dasatinib	Imatinib	Nilotinib	Dasatinib	Imatinib	Nilotinib	Dasatinib	Imatinib
	100 mg	800 mg	800 mg	100 mg	800 mg	800 mg	100 mg	800 mg
Años de vida ganados	8,16	5,46	7,24	4,89	2,01	3,75	0,95	0,41
QALYs	6,62	4,14	5,8	2,83	0,83	2,0	0,47	0,14
Costo del medicamento	823 087	642 734	1'042 076	389 767	147 718	379.281	118 009	65 558
Otros costos médicos	177 050	133 276	157 748	128 228	61 143	102 490	237 80	11 578
<b>Costo total</b>	<b>1'000 137</b>	<b>776 010</b>	<b>1'199 824</b>	<b>517 995</b>	<b>208 861</b>	<b>481 771</b>	<b>141 789</b>	<b>77 136</b>

**Tabla 2.** Costo-efectividad en fase crónica.

	QALYs	Costo Total (Nuevos soles)	C/E (Nuevos soles / QALY)
Dasatinib 100 mgrs	6,62	1'000 137	151 078
Nilotinib 800 mgrs.	5,8	1'199 824	206 866
Imatinib 800 mgrs.	4,14	776 010	187 442
Análisis incremental Dasatinib 100 - Nilotinib	0,82	Dominancia fuerte	
Análisis incremental Dasatinib 100 - Imatinib	2,48	224 127	90 374

### Análisis de costo efectividad

En la **tabla 2** se puede observar cómo el dasatinib presenta la mejor relación de costo-efectividad media y la mayor ganancia de QALYs, seguido por el nilotinib. Aunque el dasatinib es más costoso que el Imatinib, al tener una mejor relación de costo-efectividad, al tiempo que es más efectivo, presenta dominancia extendida sobre éste. Con relación al nilotinib, el dasatinib no solo es más efectivo sino que, además, es menos costoso; configurándose así, la dominancia fuerte, por lo que no se realiza análisis incremental entre estos dos medicamentos.

En la **tabla 3** se puede observar cómo el dasatinib de 140 mgrs, presenta la mejor relación de costo-efectividad media y la mayor ganancia de QALYs, seguido por el nilotinib. El dasatinib de 140 mg, aunque es más costoso que los otros dos medicamentos, al tener mejor relación de costo-efectividad y al mismo tiempo ser más efectivo que el nilotinib y, que el Imatinib, presenta dominancia extendida sobre estos.

En la **tabla 4** se puede observar cómo el dasatinib de 140 mg presenta una mejor relación de costo

sobre el imatinib de 800 mg. El dasatinib de 140 mg, al tener mejor relación de costo-efectividad que el imatinib y, al mismo tiempo, ser más efectivo, presenta dominancia extendida sobre este.

### Análisis de sensibilidad

Se realizó un análisis de sensibilidad univariado del modelo frente a un potencial aumento o disminución del precio del dasatinib en un 5%. En la fase crónica con dasatinib de 100 mg, este continuó teniendo una mejor relación de costo-efectividad, tanto en términos de años de vida, como de QALYs, cuando se comparó tanto con el imatinib como con el nilotinib. En la fase acelerada, el dasatinib de 140 mg mostró una mejor relación de costo-efectividad en términos de años de vida y QALYs; incluso, cuando se aumentó y/o disminuyó el precio de éste en un 5%. En la fase blástica, el dasatinib de 140 mg continuó teniendo una mejor relación de costo-efectividad, a pesar de un aumento del 5 % del costo del medicamento, en comparación al imatinib.

En conclusión, en una hipotética situación de aumento del costo del dasatinib en un 5%, este continuaría teniendo una mejor relación de costo efectividad en relación con el imatinib.

**Tabla 3.** Costo-efectividad en fase acelerada.

	QALYs	Costo Total (Nuevos soles)	C/E (Nuevos soles / QALY)
Dasatinib 100 mgrs	2,83	517 995	183 037
Nilotinib 800 mgrs.	2	481 771	240 886
Imatinib 800 mgrs.	0,83	208 861	251 640
Análisis incremental Dasatinib 100 - Nilotinib	0,83	36 224	43 643
Análisis incremental Dasatinib 100 - Imatinib	2	309 134	154 567

Tabla 4. Costo-efectividad en fase blástica.

	QALYs	Costo Total (Nuevos soles)	C/E (Nuevos soles / QALY)
Dasatinib 100 mg	0,47	141 789	301 679
Imatinib 800 mg	0,14	77 136	550 971
Análisis incremental	0,33	64 653	195 918

## DISCUSIÓN

Este trabajo comparó los costos y los beneficios en salud relacionados con el tratamiento de la leucemia mieloide crónica en pacientes mayores, utilizando una adaptación del modelo desarrollado por el Consorcio de Economía de la Salud de York. Los resultados para el Perú mostraron una mejor relación de costo efectividad del dasatinib en comparación con nilotinib y con dosis aumentadas de imatinib, así como una mayor cantidad de QALYs. Estos resultados fueron consistentes en las tres fases de la enfermedad. Aunque el costo por QALY sigue siendo alto, el análisis incremental muestra que el valor por cada QALY ganado adicional a los dos medicamentos con que se comparó, es relativamente bajo.

Los resultados fueron coherentes con otros trabajos. Es así como en la presente evaluación, el tratamiento con dasatinib obtuvo una ganancia en QALYs sobre el resultado con el imatinib, de 2,48. **Hialte y Ghatnekar**<sup>30</sup> reportaron una ganancia de 0,62 QALYs en esta fase, cuando se comparó dasatinib de 140 mg vs imatinib de 600 mg, con un costo incremental de 6880 euros por QALY. Este último valor es coherente con el costo incremental para Perú. Aunque en los dos trabajos el resultado fue favorable al dasatinib, la diferencia en los QALYs ganados puede obedecer a que, en el trabajo citado, se consideró una menor dosis de imatinib como nivel de resistencia. Esta mayor ganancia en QALYs por parte del tratamiento con dasatinib cuando se compara con el imatinib, fue corroborada por **Taylor y Scuffham**<sup>31</sup> en el año 2009, en un trabajo realizado en el Consorcio de Economía de la Salud de York de la Universidad de York en el Reino Unido.

Aunque el dasatinib tiene unos mayores costos en términos de medicamentos, así como de costos médicos directos, estos están relacionados con una mayor sobrevida y por ende unos mayores consumos de recursos.

La nueva evidencia clínica está proporcionando datos de efectividades de los medicamentos inhibidores de la tirosina-quinasa BCR-ABL, que permite hacer nuevos análisis económicos, los que hasta el momento, han mostrado que estas terapias son aceptables en términos de costos y de efectividad dándoles a los pacientes cada vez mayores

años de vida ajustados por calidad<sup>32</sup>. Es importante seguir monitoreando esta producción científica que permita seguir teniendo esta creciente tendencia en los logros en términos de QALYs y de costo efectividad, es decir, de uso eficiente de los recursos en cada sociedad.

En conclusión, dasatinib a dosis de 100 mg y de 140 mg por día mostró una mejor relación de costo efectividad media que la dosis de 800 mg de imatinib y de 800 mg de nilotinib para el tratamiento de los pacientes con LMC resistentes a las dosis habituales de imatinib. Esto se verificó para las tres fases de la enfermedad. El mayor valor en el costo de dasatinib 100 mg y 140 mg se explica, principalmente, por la mayor cantidad de años ganados en cada una de las fases en comparación con los otros dos grupos y; por ende, mayor consumo de recursos médicos y de medicamentos.

## REFERENCIAS

1. National Comprehensive Cancer Network (NCCN). Clinical practice guidelines in oncology: chronic myelogenous leukemia v.2.2007 [online].
2. Available URL:[http://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/PDF/cml.pdf](http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/PDF/cml.pdf) [Accessed 2007 Mar 30].
3. Staudt LM. Molecular diagnosis of the hematologic cancers. *N Engl J Med* 2003 1;348:1777-85.
4. Fauci AS, Braunwald E, Kasper DL, et al, Eds. editor. *Harrison's Principles of Internal Medicine*. 17ª ed.: McGraw-Hill; 2008.
5. Baccarani M, Saglio G, Goldman J, et al. Evolving concepts in the management of chronic myeloid leukemia: recommendations from an expert panel on behalf of the European LeukemiaNet. *Blood* 2006;108:1809-20.
6. Dalziel K, Round A, Stein K, et al. Effectiveness and cost-effectiveness of imatinib for first-line treatment of chronic myeloid leukaemia in chronic phase: a systematic review and economic analysis. *Health Technol Assess*. 2004;8:iii, 1-120.
7. Goldman JM, Melo JV. Chronic myeloid leukemia--advances in biology and new approaches to treatment. *N Engl J Med* 2003;349:1451-64.
8. Aguilera DG, Tsimberidou AM. Dasatinib in chronic myeloid leukemia: a review. *Ther Clin Risk Manag* 2009;5:281-9.
9. Apperley JF. Part I: mechanisms of resistance to imatinib in chronic myeloid leukaemia. *Lancet Oncol* 2007;8:1018-29.
10. Jabbour E, Cortes JE, Giles FJ, et al. Current and emerging treatment options in overchronic myeloid leukemia. *Cancer* 2007;109: 2171-81.
11. Hochhaus A. Dasatinib for the treatment of Philadelphia chromosome-positive chronic myelogenous leukaemia after imatinib failure. *Expert Opin Pharma cother* 2007;8:3257-64.
12. Kantarjian H, O'Brien S, Talpaz M, et al. Outcome of patients with Philadelphia chromosome-positive chronic myelogenous leukemia post-imatinib mesylate failure. *Cancer* 2007;109:1556-60.
13. Reksodiputro AH, Syaifei S, Prayogo N, Karsono B, Rinaldi I, Rajabto W, Mulansari NA. Clinical characteristics and hematologic responses to Imatinib in patients with chronic phase myeloid

- leukemia (CML) at Cipto Mangunkusumo Hospital. *Acta Med Indones* 2010;42:2-5.
14. Wong SF. New dosing schedules of dasatinib for CML and adverse event management. *J Hematol Oncol* 2009;2:10.
  15. Schiffer CA. BCR-ABL tyrosine kinase inhibitors for chronic myelogenous leukemia. *N Engl J Med*. 2007;357:258-65.
  16. Kantarjian HM, Talpaz M, Giles F, et al. New insights into the pathophysiology of chronic myeloid leukemia and imatinib resistance. *Ann Intern Med*. 2006;145:913-23.
  17. Joske DJ. Chronic myeloid leukaemia: the evolution of gene-targeted therapy. *Med.J.Aust*. 2008;189:277-82
  18. Druker BJ, Guilhot F, O'Brien S, et al. Five year follow-up of patients receiving imatinib for chronic myeloid leukemia. *New Engl J Med*. 2006;355: 2408-2417.
  19. Talpaz M, Kantarjian M, Paquette R, et al. A phase I study of BMS-354825 in patients with imatinib-resistant and intolerant chronic phase chronic myeloid leukemia (CML): results from CA180002. *J Clin Oncol* 2005;23(Suppl):6519
  20. Sawyers CL, Shah NP, Kantarjian H, et al. A phase I study of BMS-354825 in patients with imatinib-resistant and intolerant accelerated and blast phase chronic myeloid leukemia (CML): results from CA180002. *J Clin Oncol* 2005; 23(Suppl):6520.
  21. Guilhot F, Apperley J, Kim D-W, et al. Dasatinib induces significant hematologic and cytogenetic responses in patients with imatinib-resistant or -intolerant chronic myeloid leukemia in accelerated phase. *Blood*. 2007;109:4143-50.
  22. Rosti G, le Coutre P, Bhalla K, et al. A phase II study of nilotinib administered to imatinib resistant and intolerant patients with chronic myelogenous leukemia (CML) in chronic phase (CP). *Journal of Clinical Oncology*, 2007 ASCO Annual Meeting Proceedings. Abstract 7007.
  23. Davis C. An Economic Evaluation of Dasatinib for the Treatment of Chronic Myelogenous Leukaemia in Imatinib-Resistant Patients. York Health Economic consortium. Bristol-Myers SQUIBB. February 2009.
  24. Drummond M, Barbieri M, Cook J, et al. Value in Health (in press) ([www.ispor.org](http://www.ispor.org)). Transferability of Economic Evaluations Across Jurisdictions: ISPOR Good Research Practices Task Force Report.
  25. Cortes J, De Souza C, Ayala-Sanchez M, et al. Current patient management of chronic myeloid leukemia in Latin America: a study by the Latin American Leukemia Net (LALNET). *Cancer* 2010;116:4991-5000.
  26. Life tables 2008. Global Health Observatory. World Health Organization. <http://apps.who.int/ghodata/?vid=720>.
  33. Drummond MF, Sculpher MJ, Torrance GW, et al. *Methods for the economic evaluation of health care programmes* Oxford University Press, 2005.
  34. Edejer TT, Baltussen R, Adam TR. *Making Choices in Health: WHO Guide to cost-effectiveness analysis*. © World Health Organization Geneva 2003
  35. [http://www.seace.gob.pe/?script-do=PKU\\_CONSULTA\\_TOP.doview&\\_CALIFICADOR\\_=PORTLET.1.117.0.21.81&\\_REGIONID\\_=1&\\_PORTLETID\\_=117&\\_ORDE RID\\_=0&\\_PAGEID\\_=21&\\_CONTENTID\\_=81&\\_USERID\\_=<!--USERID-->&\\_PRIVILEGEID\\_=1](http://www.seace.gob.pe/?script-do=PKU_CONSULTA_TOP.doview&_CALIFICADOR_=PORTLET.1.117.0.21.81&_REGIONID_=1&_PORTLETID_=117&_ORDE RID_=0&_PAGEID_=21&_CONTENTID_=81&_USERID_=<!--USERID-->&_PRIVILEGEID_=1) Accesado 01/12/2010
  36. Ghatnekar O, Hialte F, Taylor M. Cost-effectiveness of dasatinib versus high-dose imatinib in patients with Chronic Myeloid Leukemia (CML), resistant to standard dose imatinib – a Swedish model application. *Acta Oncologica* 2010;49:851-8.
  37. Taylor MJ, Scuffham PA. Pharmacoeconomic benefits of dasatinib in the treatment of imatinib-resistant patients with chronic myelogenous leukemia. *Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res* 2009;9:117-21.
  38. Frame D. New strategies in controlling drug resistance. *J Manag Care Pharm* 2007 Oct;13(8SA):13-7.

**Declaración de conflictos de intereses:** J.O. es docente e investigador del CES Medellín y recibió apoyo financiero de Bristol-Myers Squibb. J.V., E.A. y S.G.L son empleados de Bristol-Myers Squibb (Colombia, Argentina y Perú respectivamente). Durante el proceso de revisión por parte de colegas, Los cambios derivados de los comentarios recibidos se hicieron con base en mérito científico y editorial.

**Aspectos Éticos:** Al tratarse de una adaptación de un modelo de evaluación económica previamente realizado, durante el análisis de transferibilidad solo se utilizaron del trabajo original, las probabilidades de cambio entre estados tomadas a su vez de estudios clínicos previamente publicados. Para recalcular los resultados para Perú se tomaron datos generales relacionados con costos de los medicamentos y de los tratamientos médicos directos, así como las probabilidades de muertes publicadas por la Organización Mundial de la Salud. Teniendo en cuenta esto, esta adaptación no tiene implicaciones éticas.

## Efecto de una dosis aguda de radiación ionizante en la viabilidad celular de diferentes subtipos de leucemias agudas

Effect of an acute dose of ionizing radiation in the cell viability in different subtypes of acute leukemias

Bertha García<sup>1</sup>, Mayer Zaharia<sup>1</sup>, Luis Pinillos<sup>1</sup>, Alberto Lachos<sup>1</sup> y Cesar Saravia<sup>2</sup>.

### RESUMEN

**Introducción:** Los diferentes tipos de leucemias agudas presentan una biología diferente, lo que podría traducirse en distinta radiosensibilidad a las radiaciones ionizantes. El objetivo de este estudio fue evaluar el efecto de una dosis de radiación ionizante en la viabilidad celular en diferentes subtipos de leucemias agudas. **Métodos:** Se colectaron 20 muestras consecutivas (10 de LLA y 10 de LMA), las que fueron criopreservadas hasta su irradiación. Todas las muestras se irradiaron al mismo tiempo con 1 Gy en una máquina de Cobalto TH2 a una distancia de 80 cm de la fuente. Luego de 20 minutos, las muestras fueron sometidas a estudios de viabilidad celular. Debido a que las muestras fueron criopreservadas, se realizó una corrección en el cálculo de la viabilidad celular. **Resultados:** Todas las LLA fueron de estirpe B. Con respecto a las LMA, 2 casos fueron M2; 2 casos, M3; 4 casos, M4 y 2, M5. La mediana de viabilidad celular corregida para las LLA fue de 66,5% (Desviación estándar [DE] 6,4), mientras que para las LMA, la mediana fue de 73,0% (DE 10,3). En el grupo de LMA, la mediana de viabilidad para la LMA M2 fue de 71,9%; para M3 de 72,5%; para M4, de 78,1% y para M5, de 69,7%. **Conclusiones:** Se observa una mayor radioreistencia en las células de leucemia mieloide aguda aunque sin diferencias estadísticamente significativas, constituyéndose en un grupo con radiosensibilidad heterogénea.

**Palabras clave:** Radiobiología, Radiación Gamma, Leucemia Mieloide Aguda, Leucemia Linfoblástica Aguda, Viabilidad Celular.

### ABSTRACT

**Introduction:** The different types of acute leukemia show a different biology that could translate in a different radiosensitivity to ionizing radiation. The aim of this trial was to evaluate the effect of a dose of ionizing radiation in the cellular viability in different subtypes of acute leukemia. **Methods:** 20 consecutive samples (10 of LLA and 10 of LMA) were collected, which were cryopreserved until its irradiation. All samples were irradiated at the same time with 1 Gy in a Cobalt TH2 machine with a distance of 80 cm from the source. After 20 minutes, the samples were submitted to viability cellular studies. Due to the cryopreservation of samples, a correction of the cell viability calculation was made. **Results:** All LLA were lineage B. With respect to the LMA ones, 2 cases were M2, 2 cases M3, 4 cases M4 and 2 M5. The median of the corrected cellular viability was 73,0% (DE 10,3). Within the LMA group, the viability median for the LMA M2 was 71,9%; 72,5% for M3; 78,1% for M4; and 69,7% for M5. **Conclusions:** We observed a mayor radioresistance in the acute myeloid leukemia cells although without significant statistically differences, becoming in a group with heterogeneous radiosensitivity.

**Key words:** Radiobiology, Gamma Radiation, Acute Myeloid Leukemia, Acute Lymphoblastic Leukemia, Cell Viability.

#### Afiliaciones:

1, Departamento de Radioterapia, Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas  
2, Laboratorio TAMO/Criopreservación

#### Autor para correspondencia:

Bertha García  
Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas  
Av. Angamos Este 2520, Surquillo  
Lima 34 – Perú  
Teléfono: ++511 2016500 Anexo 2260  
Email: bgarcia@inen.sld.pe

## INTRODUCCIÓN

Las leucemias agudas se caracterizan por la proliferación, acumulación anormal y detención de la maduración de los precursores hematopoyéticos. Existe una variación a nivel biológico y clínico entre los diferentes tipos de leucemias. En lo referente a leucemias agudas, estas se caracterizan por la presencia de un número elevado de células inmaduras, un cuadro clínico de comienzo agudo y evolución más agresiva de la enfermedad.<sup>1,2</sup>

Las células eucariotas poseen una maquinaria compleja, responsable de la reparación de su material genético a las radiaciones ionizantes. Las proteínas involucradas incluyen a p53, ATM, BRCA2, p21, entre otras.<sup>3,4</sup>

La radioterapia en el tratamiento de leucemias se emplea en la prevención y el tratamiento de los focos extramedulares de leucemia. El sitio más importante en la leucemia linfoblástica aguda es el sistema nervioso central, y en la leucemia mieloide aguda, además del sistema nervioso, las células neoplásicas infiltran la piel, el globo ocular y otros depósitos tisulares que son sitios de desarrollo de focos extramedulares de células leucémicas.

Las células neoplásicas se caracterizan porque presentan alteraciones en el ciclo celular, en la activación de la vía apoptótica y deficiencias en la reparación del DNA; siendo la última característica la más importante para los tratamientos basados con radiación.<sup>5,6</sup>

La radiobiología en el tratamiento del cáncer se fundamenta en el estudio de los efectos citotóxicos causadas por las radiaciones ionizantes sobre las células malignas que traen como consecuencia la muerte celular. De ese modo, la radioterapia se convierte un arma para tratar esta enfermedad.

Los diferentes tipos de leucemias presentan diferentes anomalías en su biología molecular, lo que puede conllevar a diferentes respuestas al tratamiento oncológico. Por eso es importante discriminar subtipos de neoplasias que pueden responder mejor a un determinado tipo de tratamiento.

El objetivo de este estudio fue evaluar el efecto de una dosis de radiación ionizante en la viabilidad celular en diferentes subtipos de leucemias agudas.

## MÉTODOS

### Diseño del estudio

Estudio prospectivo de corte transversal. Se evaluó el efecto de una dosis única de radiación Gamma en la viabilidad celular en distintos linajes de leucemias agudas.

### Muestras

Se colectaron 20 muestras consecutivas de aspirado de médula ósea de pacientes con leucemias agudas, de las cuales 10 correspondieron a leucemias linfoblásticas agudas (LLA) y 10 a leucemias mieloides agudas (LMA). Conforme se colectaron, las muestras fueron sometidas a criopreservación con la finalidad de realizar una irradiación homogénea.

### Aislamiento de células mononucleares

Las muestras fueron procesadas dentro de las 2 horas de la colección. En un tubo cónico de 15 ml se adicionó 3 ml de la muestra más 3 ml de solución buffer fosfato salino (PBS). En otro tubo de similares características se adicionó 3 ml de ficoll (lymphoprep) y se añadió 6 ml de la suspensión anterior, posteriormente se centrifugó a 3000 rpm durante 15 minutos. Luego de este tiempo, con una pipeta estéril se colectó la interfase (células nucleadas), se colocó en un tubo cónico de 15 ml, adicionándole 3 ml de PBS, se homogenizó suavemente y se centrifugó a 1500 rpm por 10 minutos. Con una pipeta estéril se descartó el sobrenadante. Al botón celular obtenido se le adicionó 3 ml de PBS, se homogenizó suavemente y se centrifugó a 1500 rpm por 10 minutos. Con una pipeta estéril se descartó el sobrenadante y se adicionó 1.5 ml de medio Hanks (Invitrogen).

### Criopreservación

La criopreservación de estas células se realizó en viales criogénicos de 1,8 ml, para lo cual se adicionó 1,44 ml de la suspensión celular más 0,36 ml de DMSO (Cryostore). Para congelar las células, se usó una cámara de congelamiento (Forma Scientific) con un programa de descenso de temperatura. Las muestras se almacenaron a -80°C hasta la irradiación.

### Irradiación de las muestras

Antes de la irradiación, los viales se descongelaron en un baño María a 37°C. Luego, se diluyeron en PBS para posteriormente colocar la suspensión en frascos de cultivos. Todas las muestras se irradiaron simultáneamente con 1 Gy en una máquina Cobalto TH2 a una distancia de 80 cm de la fuente. Luego de la irradiación, los cultivos fueron centrifugados para colectar las células mononucleares, y así, poder realizar las pruebas de viabilidad celular.

### Pruebas de viabilidad celular

La viabilidad celular fue evaluada antes y 20 minutos luego de la irradiación. En un tubo de 1,5 ml se colocó 0,5 ml de HBSS (Invitrogen) más 0,3 ml de una solución azul de tripán al 0,4% (Merck) más 0,2 ml de la suspensión celular a una dilución 1:5

con HBSS (Invitrogen). Se dejó en reposo durante 10 minutos. Se tomó 100 ul y se colocó en la cámara de Neubauer (Brand). La evaluación de la viabilidad celular se realizó en un microscopio óptico a 400 aumentos. Se consideraron como células viables aquellas que no se colorearon con el azul de tripán. Para calcular el porcentaje de células viables se utilizó la siguiente fórmula:

$$\text{Viabilidad celular (\%)} = \frac{\text{Células viables}}{\text{Células totales}} \times 100$$

#### Cálculo de la viabilidad celular corregida

Debido a que un porcentaje de las células no fue viable luego de la criopreservación, se tuvo que corregir la viabilidad celular post irradiación mediante la siguiente fórmula:

$$\text{Viabilidad corregida (\%)} = \frac{\text{CV Post-i} \times 100^2}{\text{CT Post-i} \times \text{V Pre-i}}$$

Donde: CV Post-i= células viables post irradiación; CT Post-i= células totales post irradiación y V Pre-i= Viabilidad pre irradiación.

#### Análisis estadístico.

Se presentan estadísticas descriptivas sobre las medidas de tendencia central y medidas de dispersión. La comparación entre la viabilidad celular de las LMA y LLA fue realizada usando la prueba T de Student. Se consideró un nivel de significancia  $P < 0.05$  como estadísticamente significativo.

#### Aspectos éticos

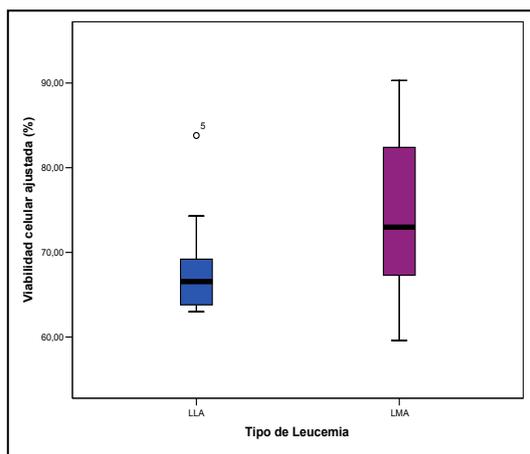
Los pacientes aceptaron donar voluntariamente sus muestras para el estudio mediante la firma de un consentimiento informado. Este protocolo de investigación (INEN N° 05-43) fue aprobado por el Comité de Ética del Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas.

## RESULTADOS

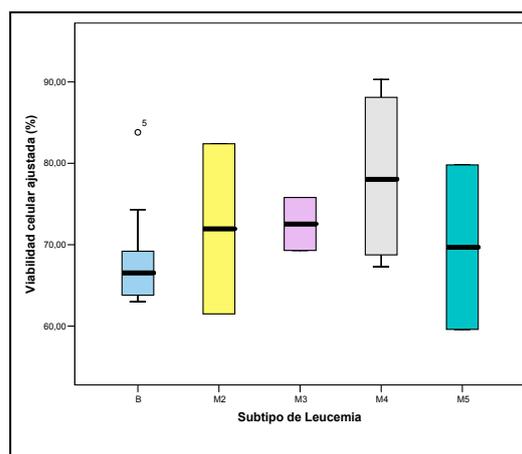
Se colectaron 20 muestras, de las cuales 10 correspondieron a LLA de estirpe B. Las 10 muestras de LMA correspondieron en 2 casos a LMA M2, 2 casos a LMA M3; 4 casos, a LMA M4 y 2 casos, a LMA M5. En la **tabla 1** se presentan los datos de las 20 muestras evaluadas.

**Tabla 1.** Resultados de la viabilidad celular de todos los casos.

Muestra	Tipo	Subtipo	Pre-irradiación			Post-irradiación			Viabilidad corregida
			# de células vivas	# de células muertas	Viabilidad (%)	# de células vivas	# de células muertas	Viabilidad (%)	
1	LLA	B	97	13	88,2	45	36	55,6	63,0
2	LLA	B	72	9	88,9	48	37	56,5	63,5
3	LLA	B	67	18	78,8	47	42	52,8	67,0
4	LLA	B	67	18	78,8	72	51	58,5	74,3
5	LLA	B	78	20	79,6	42	21	66,7	83,8
6	LLA	B	74	7	91,4	50	35	58,8	64,4
7	LLA	B	96	14	87,3	44	35	55,7	63,8
8	LLA	B	65	20	76,5	45	40	52,9	69,2
9	LLA	B	66	20	76,7	45	40	52,9	69,0
10	LLA	B	68	19	78,2	46	43	51,7	66,1
11	LMA	M5	78	5	94,0	42	33	56,0	59,6
12	LMA	M3	62	18	77,5	67	47	58,8	75,8
13	LMA	M2	77	19	80,2	37	19	66,1	82,4
14	LMA	M4	79	14	84,9	73	27	73,0	85,9
15	LMA	M4	87	18	82,9	32	23	58,2	70,2
16	LMA	M2	76	7	91,6	40	31	56,3	61,5
17	LMA	M4	88	17	83,8	31	24	56,4	67,3
18	LMA	M5	77	16	82,8	39	20	66,1	79,8
19	LMA	M3	79	17	82,3	65	49	57,0	69,3
20	LMA	M4	64	16	80,0	73	28	72,3	90,3



**Figura 1.** Viabilidad celular post irradiación según el tipo de Leucemia aguda.



**Figura 2.** Viabilidad celular post irradiación según el subtipo de LMA.

No existieron diferencias entre ambos grupos cuando se comparó la viabilidad celular pre irradiación (medianas de 79,2% para LLA y 82,8% para LMA;  $P=0,531$ ). La mediana de células evaluadas antes de la irradiación fue de 85,5 para LLA (media 90,8; DE 11,1), mientras que para el grupo de LMA fue de 93 células (media 91,4; DE 9,5), sin observarse diferencias ( $P=0,899$ ). Del mismo modo, no existieron diferencias significativas con respecto al número de células evaluadas en ambos grupos, con una mediana de 85 células para el grupo de LLA (media 86,4; DE 14,9) y de 73 para el grupo de LMA (media 80; DE: 24,7;  $P=0,495$ ).

La mediana de viabilidad celular corregida para las LLA fue de 66,5% (media 68,4%, Desviación Estándar [DE] 6,4), mientras que para las LMA, la mediana fue de 73,0% (media 74,2%, DE 10,3). A pesar de las diferencias observadas en las medianas, no se observaron diferencias estadísticamente significativas ( $P=0,149$ ) (figura 1).

Cuando se compararon las medianas dentro del grupo de LMA, se observó que la mediana de viabilidad para la LMA M2 fue de 71,9%; para M3, de 72,5%; para M4, de 78,1% y para M5 de 69,7% (figura 2).

## DISCUSIÓN

En este estudio se evaluó la radiosensibilidad de diferentes linajes de leucemias agudas mediante tinción vital con azul de tripán para determinar diferencias en las tasas de viabilidad celular en los diferentes tipos de leucemias. Este estudio no pretende evaluar la muerte celular inducida por la activación de genes blanco de P53, cuya expresión se manifiestan aproximadamente una hora después de la irradiación<sup>7</sup>, pues ya existe en la literatura muchos estudios de este tipo. En cambio, nuestra intención fue evaluar la muerte celular producida por la toxicidad aguda de la radiación gama.

En nuestro estudio pudimos observar que, a pesar de observarse una discreta diferencia en las tasas de viabilidad celular, observándose que las LMA son más radioresistentes, no existieron diferencias estadísticamente significativas, y quizá esto ocurra porque las leucemias agudas de estirpe mieloide son más heterogéneas, evidenciándose en una mayor desviación estándar en la viabilidad celular cuando se compara con las LLA. Dentro de las LMA, observamos que las leucemias M4 son más radioresistentes.

Un sesgo de este estudio es el reducido número de subtipos de LMA, no obstante, este trabajo aporta datos interesantes con respecto a lo que ocurre con estos tumores hematológicos, evidenciándose una diferencia con respecto a las células mononucleares normales. En un estudio reciente se ha reportado que la mortalidad celular en células normales no ocurre inmediatamente, sino más bien se pueden observar diferencias en la mortalidad (irradiados versus control) a partir de las 72 horas, siendo directamente proporcional a la dosis de radiación absorbida.<sup>8</sup> Probablemente, la maquinaria de reparación del DNA que trabaje en un corto plazo es menos eficiente en las células leucémicas que en las células normales.

En conclusión, se observa una mayor radioresistencia en las células de leucemia mieloide aguda que en la leucemia linfoblástica aguda, aunque sin observarse diferencias significativas, constituyendo el grupo de leucemias mieloides, un grupo de radiosensibilidad heterogénea.

## REFERENCIAS

1. Lowenberg B, Downing JR, Burnett A. Acute myeloid leukemia. *N Engl J Med* 1999; 341:1051-1062
2. Pui CH, Evans WE. Treatment of acute lymphoblastic leukemia. *N Engl J Med*. 2006 Jan 12;354:166-78.
3. Lobrich M, Jeggo PA, The Two Edges Of The ATM Sword: Co-Operation Between Repair And Checkpoint Functions. *Radiother Oncol*. 2005;76:112-8.

4. Khune M, Riballo E, Rief N, Rothamm K, et al. A double-strand break repair defect in ATM-deficient cells contributes to radiosensitivity. *Cancer Res* 2004;64:500-8
5. Szumiel I. Adaptive response: stimulated DNA repair or decreased damage fixation? *Int J Radiat Biol.* 2005;81:233-41.
6. Pawlik TM, Kayomarsi K. Role of cell cycle in mediating sensitivity to radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2004;59:928-42.
7. Brayner M, Galvão AP, de Freitas R, Amaral A. P53 protein expression and cell viability in irradiated peripheral blood mononuclear cells as bioindicators of radiosensitivity *J Biophys Chem* 2011;2:63-67.
8. Batchelor E, Loewer A, Mock C, Lahav G. Stimulus-dependent dynamics of p53 in single cells. *Mol Syst Biol.* 2011;7:488.

**Declaración de conflictos de intereses:** Los autores declaran que no existen potenciales conflictos de intereses con esta investigación.

**Financiación:** El presente trabajo fue financiado por un *Grant* del INEN.

## Estado mutacional de los exones 19 y 21 de EGFR en adenocarcinoma de pulmón: Estudio en 122 pacientes peruanos y revisión de la evidencia de eficacia del inhibidor tirosina kinasa erlotinib

Mutational status of EGFR exons 19 and 21 in lung adenocarcinoma: Study in 122 peruvian patients and review of the efficacy of tyrosine kinase inhibitor erlotinib.

Luis Mas<sup>1,2</sup>, Juan Gómez de la Torre<sup>3</sup> y Claudia Barletta<sup>3</sup>.

### RESUMEN

**Introducción:** El cáncer de pulmón tiene altas tasas de incidencia y mortalidad, tanto en el país como en el mundo. El conocimiento de las alteraciones moleculares en esta neoplasia ha permitido desarrollar tratamientos individualizados, observándose resultados terapéuticos muy alentadores. El objetivo de este estudio fue determinar la frecuencia de mutaciones en los exones 19 y 21 en adenocarcinoma de pulmón en nuestra población y realizar una revisión de la evidencia de eficacia de erlotinib en pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas. **Métodos:** Se recibieron 133 muestras consecutivas de adenocarcinoma de pulmón entre enero y octubre de 2011. El estado mutacional en el exón 19 de EGFR se realizó por el método de PCR convencional, con la técnica de enriquecimiento del alelo mutado. El estado mutacional en el exón 21 fue determinado mediante el análisis de la curva de desnaturalización por PCR en tiempo real. **Resultados:** El estado mutacional del exón 19 fue determinado en 122 muestras (11 muestras fueron no evaluables para este análisis, debido a falta de amplificación) y del exón 21 en 104 muestras (29 no fueron evaluables). La frecuencia de mutaciones en cualquiera de los exones fue del 39,3% (48 casos), en el exón 19 fue del 32% (39 casos), en el exón 21 fue de 8,7% (9 casos) y, simultáneamente, en ambos exones, en el 1,9% (2 casos). **Conclusiones:** Se detectaron una incidencia de mutaciones similares a otras poblaciones latinoamericanas. La evidencia clínica revisada de los estudios OPTIMAL y EURTAC muestra resultados alentadores.

### ABSTRACT

**Introduction:** Lung cancer has a high incidence and mortality rates in this country as other countries. The knowledge of molecular disruptions in this neoplasm has permitted to develop individual treatments, observing therapeutic results very encouraging. The aim of this study was to establish the frequency of mutations of exons 19 and 21 in lung adenocarcinoma of our population and to make a review of the evidence of erlotinib's efficacy in patients with non-small cell lung cancer. **Methods:** One hundred and thirty three consecutive samples of lung adenocarcinoma were received between January and October of 2011. The mutational state in the exon 19 of EGFR was made by the PCR conventional method with the enrichment technique of the mutated allele. The mutational state in exon 21 was set through the analysis of the melting curve by PCR in real time. **Results:** The mutational status of exon 19 was set in 122 samples (11 samples were non-evaluated for this analysis, due to the lack of amplification) and exon 21 in 104 samples (29 were non-evaluated). The frequency of mutations in any of the exons were 39.3% (48 cases), in the exon 19 was 32% (39 cases), in the exon 21 was 8.7% (9 cases) and simultaneity in both exons were 1.9% (2 cases). **Conclusions:** There was detected an incidence of mutation similar to other Latin American populations. Clinic evidence reviewed of studies Optimal and EURTAC show encouraged results.

**Palabras clave:** Cáncer de Pulmón, Adenocarcinoma, EGFR, Erlotinib.

**Key words:** Lung Cancer, Adenocarcinoma, EGFR, Erlotinib.

#### Afiliaciones:

- 1, Departamento de Oncología Médica. Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas.
- 2, Oncosalud
- 3, Laboratorio Clínico ROE

#### Autor para correspondencia:

Luis Mas López  
Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas  
Av. Angamos Este 2520, Surquillo  
Lima 34 – Perú  
Email: lmasl@hotmail.com

## INTRODUCCIÓN

Cuando Stanley Cohen estudiaba el factor de crecimiento neural, observó que cuando se inyectaba extracto crudo de glándula salival de ratón a ratones recién nacidos, se originaba como efecto la apertura ocular más temprana y el crecimiento de sus ganglios simpáticos. Cohen aisló una proteína de 53 aminoácidos que actualmente es conocida como factor de crecimiento epidermal (EGF).<sup>1</sup> Posteriormente, se identificó al receptor del EGF (el EGFR), una proteína transmembrana con actividad tirosina kinasa (TK) intrínseca.<sup>2</sup> El EGFR (o también llamado HER1) pertenece a la familia HER (human epidermal receptor) con otros tres receptores de membrana con estructura similar: el ERBB4 (HER4) que es un receptor autónomo, el ERBB3 (HER3) que no tiene actividad TK y el ERBB2 (HER2) que carece de ligando.

Erlotinib es una molécula inhibidora de la actividad tirosina kinasa (ITK), reversible, que ha mostrado actividad en el tratamiento de segunda línea del cáncer de pulmón de células no pequeñas (CPCNP) en estudios fase II. Un estudio fase III del National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group (NCIC-CTG) BR.21 randomizó 731 pacientes con CPCNP avanzado que habían recibido uno o dos cursos previos de tratamiento con quimioterapia para recibir erlotinib o placebo en una proporción de 2 a 1.<sup>3</sup> La tasa de respuesta fue de 8.9% versus <1%, respectivamente ( $P < 0,001$ ). La mediana de supervivencia global fue de 6.7 versus 4.7 meses a favor de erlotinib (RR 0,70,  $P < 0,001$ ). Adicionalmente, se obtuvo beneficio en la mejoría de los síntomas como tos, disnea y dolor. Un mayor beneficio se observó en la subpoblación de sexo femenino, histología de adenocarcinoma y en pacientes no fumadores.<sup>3,4,5</sup>

En el año 2004, se identificaron mutaciones en el gen EGFR que predecían la sensibilidad al uso de ITKs.<sup>6,7,8</sup> El interés de poder determinar las mutaciones que dominan el comportamiento de la enfermedad en genes codificantes de proteínas con actividad kinasa y el uso de estas como blancos terapéuticos, condujo al descubrimiento de TKIs del EGFR, mostrando altas tasas de respuestas, periodos largos de supervivencia global y libre de progresión, menor toxicidad, mejor control de los síntomas, calidad de vida y mejor conveniencia de tratamiento en primera línea de los pacientes portadores de CPCNP con mutaciones activadoras de EGFR.

Se ha descrito que las mutaciones somáticas en el dominio TK del gen EGFR, corresponden principalmente, a deleciones del exón 19 o mutaciones puntuales en el exón 21. Una proporción importante de las mutaciones, alrededor del 90 %, ocurre como deleciones en el marco de lectura en el exón 19, lo que produce la eliminación de 4

aminoácidos (Leu-Arg-Glu-Ala), o como una sustitución de un nucleótido simple en la posición 2573 (TfIG) del exón 21, resultando como consecuencia la sustitución de arginina por leucina en la posición 858 (L858R).

La incidencia de mutaciones del gen EGFR en tumores de pulmón varía de acuerdo al grupo poblacional, se reporta en el 10 % de la población de América del Norte y mayores porcentajes en las series de los países asiáticos.<sup>9</sup>

Nuestros objetivos fueron determinar la incidencia de mutaciones en los exones 19 y 21 del gen EGFR en la población peruana y, secundariamente, revisar la actividad clínica de erlotinib en el tratamiento de primera línea de CPCNP en pacientes portadores de las mutaciones activadoras del gen del EGFR.

## MÉTODOS

### Muestras

Se analizaron 133 biopsias consecutivas de adenocarcinoma pulmonar recibidas entre enero y octubre de 2011. Estas muestras de tumor fueron fijadas en formol e incluidas en parafina. Cada muestra fue recibida con su respectiva lámina histológica, la que se usó para delimitar la zona del tejido con mayor proporción de células tumorales. Se extrajo una porción de tejido de la zona de interés con un sacabocado y se volvió a incluir en un nuevo bloque de parafina. Posteriormente, se colocó en un vial entre 5 a 10 cortes de tejido de 10  $\mu$ m de grosor para el aislamiento del material genético.

### Pre tratamiento y aislamiento del DNA

Se realizó un pre-tratamiento de las muestras previo a la extracción del DNA, que consistió en un lavado con xilol (por 30 minutos) y lavados breves con etanol (100%, 80% y 60%). El tejido fue concentrado entre cada lavado mediante centrifugación a 13 000 rpm por 2 minutos. Se incubó la muestra con un buffer de lisis y proteinasa K (Kit High Pure PCR Template, Roche Diagnostics) en baño maría a 40° C durante 12 horas. Posteriormente, se procedió a aislar el DNA usando un sistema de purificación de DNA genómico en columnas de sílica (High Pure PCR Template, Roche Diagnostics) y se eluyó el DNA en un volumen de 50  $\mu$ L.

### Cuantificación del DNA

La concentración de DNA fue determinada por fluorometría con el instrumento Qubit (Invitrogen), empleando el Kit de cuantificación de alta sensibilidad del mismo fabricante. La concentración de DNA de las muestras estuvo en el rango de 0.125 – 40 ng/ $\mu$ L. En los casos con altas concentraciones de DNA, se realizó una dilución previa a la amplificación por PCR.

## Ensayos de PCR para EGFR

### Análisis de deleciones en exón 19:

#### Método de PCR convencional con enriquecimiento del alelo mutado

Este método está conformado por dos rondas de PCR interrumpidas por un paso de digestión de los productos de la primera ronda con una enzima de restricción que elimina selectivamente los alelos no mutantes o de tipo salvaje (*wild type*) mediante el corte de la secuencia TTAA (codón 747-primer letra de codón 748), frecuentemente, ausente en mutantes con deleción en codones 747-749.<sup>10</sup>

La secuencia de los cebadores para la amplificación del exón 19 fueron las siguientes: EX19f: 5'-ATCCCAGAAGGTGAGAAAGATAAAAATTC-3' y EX19r: 5'-CCTGAGGTTTCAGAGCCATGGA-3'. Las rondas de amplificación fueron realizadas en un termociclador GeneAmp 9700 (Applied Biosystems). La primera ronda de amplificación se realizó en un volumen final de reacción de 50 µL con el siguiente programa térmico: desnaturalización inicial a 95°C por 5 minutos, 17 ciclos de 95°C por 20 segundos, 60°C por 30 segundos y 72°C por 20 segundos; seguido, finalmente, de un paso de elongación a 72°C por 7 minutos y un hold a 4°C. Se trabajó con 2-50 ng de muestra de DNA, 150 µM de dNTPs, 2 pmol de cada cebador y 2 unidades de FastStart Taq DNA Polimerasa (Roche Diagnostics). La digestión de los productos de PCR con la enzima Msel (Fermentas) fue realizada en un termo bloque a 37°C durante 4 horas, incubando 10 µL de producto de la primera ronda con 10 unidades de Msel, en un volumen final de digestión de 31 µL.

En la segunda ronda de PCR, se trabajó con la misma concentración de cebadores, dNTPs y enzima a un volumen final de reacción de 50 µL, y con 4 µL de producto de la digestión con la enzima Msel. La segunda ronda fue con el siguiente programa: desnaturalización inicial a 95°C por 5 minutos, 40 ciclos de 95°C por 20 segundos, 60°C por 30 segundos y 72°C por 20 segundos; seguido, finalmente, de un paso de elongación a 72°C por 7 minutos y un hold a 4°C. Un control negativo (sin plantilla de DNA) y controles positivos (para el alelo mutado y el tipo salvaje) fueron incluidos desde la primera ronda de PCR.

La separación de los productos de la amplificación se realizó por electroforesis en geles de poliacrilamida al 8%, empleando un estándar de pesos moleculares de 100- 1000 pb (Fermentas). La visualización y detección de los amplicones se realizó mediante la tinción del gel con bromuro de etidio, y posterior observación en el transiluminador UV. La asignación de genotipos de cada muestra se realizó por

comparación directa con las bandas de los controles positivos (mutante y tipo salvaje) y el estándar de peso molecular (figura 1).

### Mutación L858R del exón 21

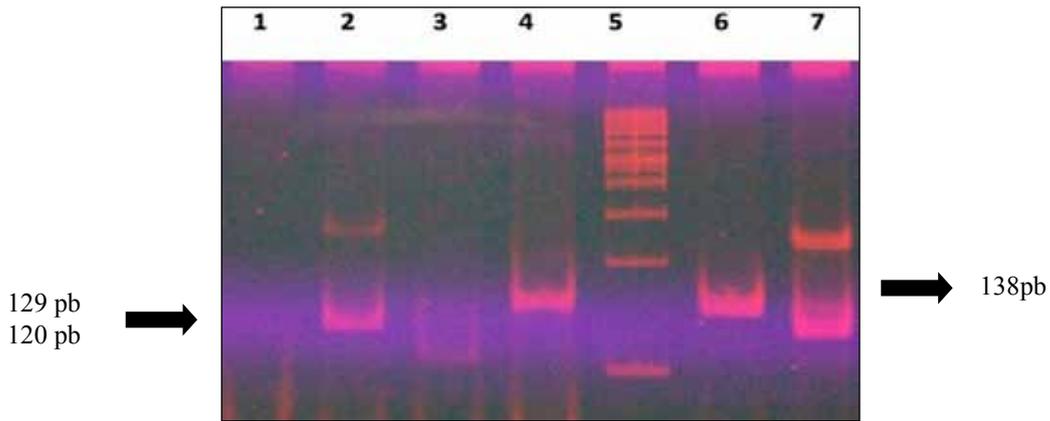
#### Análisis de la curva de desnaturalización por PCR en tiempo real

Este ensayo nos permite diferenciar amplicones portando la mutación L858R de amplicones de tipo salvaje, mediante un análisis de curva de disociación. La curva de disociación o curva de desnaturalización se realizó finalizado el programa de amplificación en un instrumento LightCycler 2.0 (Roche Diagnostics), usando como formato de detección sondas FRET. Una de las sondas fue diseñada para hibridar perfectamente con el alelo mutante dando una temperatura de desnaturalización característica ( $t_m = 65^\circ\text{C} \pm 1^\circ\text{C}$ ), mientras que en presencia del alelo de tipo salvaje, mostrará una disociación temprana al no existir un apareamiento perfecto ( $t_m = 52^\circ\text{C} \pm 1^\circ\text{C}$ ).<sup>11</sup>

Se trabajó con un volumen final de reacción de 20 µL que incluyó la adición de sondas y cebadores específicos para la amplificación del exón 21, el reactivo LightCycler® FastStart DNA Master Hyb-Probe (Roche Diagnostics) y 2-5 ng de DNA por reacción. La secuencia de los cebadores y sondas para la amplificación del exón 21 fueron las siguientes: EX21f: 5'-GCTCAGAGCCTGGCATGAA-3', EX21r: 5'-CATCCTCCCCTGCATGTGT-3', sonda EX21LC:5'-GCCTCCTTCTGCATGGTATTCTTTCTCTCCGCACCCA-LC640 y sonda EX21 FAM: 5'-6FAM-CAGTTTGGCCCGCCC-PH. Las condiciones de la reacción de amplificación fueron: un paso de desnaturalización inicial a 95°C por 5 minutos, seguido de 55 ciclos de 95°C por 10 segundos, 57°C por 10 segundos, y 72°C por 14 segundos. Esto fue seguido por un ciclo de curva de desnaturalización, la cual inicia con un incremento en la temperatura a 95°C para desnaturalizar los amplicones, seguido por una pausa de 30 segundos a 45°C y un suave incremento de la temperatura a una tasa de cambio de 0.1°C por segundo hasta 80°C, seguido de un ciclo final de enfriamiento a 40°C por 30 segundos. Se realizó un análisis de temperatura de desnaturalización en el canal de detección de 640. La temperatura de desnaturalización para el alelo normal es de 52°C  $\pm$  1°C, mientras que para el alelo mutante la temperatura de desnaturalización es de 65°C  $\pm$  1°C (figura 2 y 3).

## RESULTADOS

Entre Enero y Octubre del 2011 se recibieron un total de 133 muestras, de las cuales 122 muestras fueron evaluables para el estudio del exón 19 y 104 para el exón 21; es decir, un 10% de muestras no fueron evaluables para el estudio de deleciones en



**Leyenda:**

- Carril 1: Control Negativo
- Carril 2: Muestra positiva para delección de codones 747-749
- Carril 3: Muestra negativa para delección de codones 747-749
- Carril 4: Muestra de tipo salvaje sin completar digestión
- Carril 5: Ladder de peso molecular (100-1000 pb)
- Carril 6: Control positivo de tipo salvaje
- Carril 7: Control positivo mutante (delección 747-749)

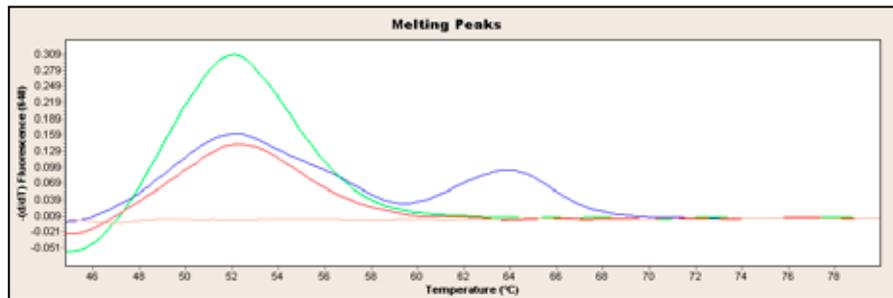
**Figura 1.** Gel de Poliacrilamida al 8% con muestras positiva para la delección en los codones 747-749 del Exón 19 del gen EGFR.

los codones 747-749 del exón 19 y un 22% de muestras no fueron evaluables para detectar la mutación L858R del exón 21.

La ocurrencia de cualquiera de las dos mutaciones, es decir delecciones en los codones 747-749 del exón 19 o la mutación L858R del exón 21 estuvo presente en 48 casos (39,3%). Las delecciones en los codones 747-749 (exón 19) estuvieron presentes

en 39 casos (32%), la mutación L858R (exón 21) se presentó en 9 casos (8,7%) y la ocurrencia simultánea de ambas mutaciones se presentó en 2 casos (1,9%).

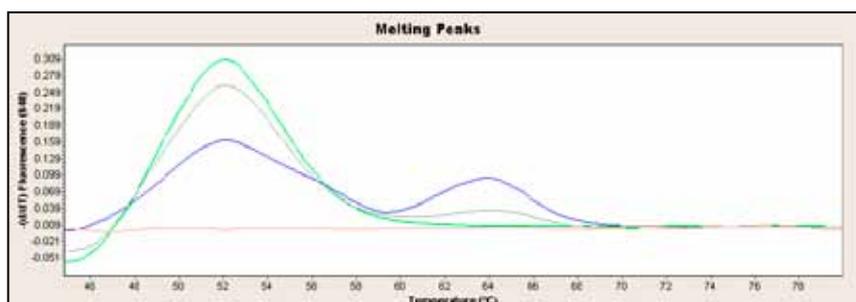
En la **tabla 1** se presentan los resultados de la incidencia de mutaciones en exón 19 y 21 de los 122 pacientes estudiados.



**Leyenda**

- Control positivo mutante (dos picos de desnaturalización = 52°C +/- 1°C y 65°C +/- 1°C).
- Control positivo tipo salvaje (pico de desnaturalización = 52°C +/- 1°C).
- Muestra tipo salvaje (pico de desnaturalización = 52°C +/- 1°C).
- Control Negativo (sin pico de desnaturalización).

**Figura 1.** Curvas de desnaturalización de una muestra tipo salvaje para la mutación L858R del exón 21 en el LightCycler 2.0.



**Leyenda**

- Control positivo mutante (dos picos de desnaturalización = 52°C +/- 1°C y 65°C +/- 1°C).
- Control positivo tipo salvaje (pico de desnaturalización = 52°C +/- 1°C).
- Muestra mutante (dos picos de desnaturalización = 52°C +/- 1°C y 65°C +/- 1°C).
- Control Negativo (sin pico de desnaturalización)

**Figura 3.** Curvas de desnaturalización de muestra con la mutación L858R del exón 21 en el LightCycler 2.0.

**DISCUSIÓN**

En el Perú, el cáncer de pulmón tiene una tasa de incidencia en varones de 7,7 casos nuevos por cada 100 000 varones cada año, y en mujeres presenta una incidencia de 6.5 por cada 100 000 mujeres. La mortalidad es alta y se estima una tasa de 7,6 y 6,3 muertes cada año por cada 100 000 varones y mujeres, respectivamente.<sup>12</sup>

Existen diversos estudios que han mostrado la implicancia terapéutica del estado mutacional de EGFR en el cáncer de pulmón de células no pequeñas y se ha mostrado que la presencia de ciertas mutaciones incrementan la sensibilidad de las células tumorales a la terapia blanco-dirigida.<sup>6,7,8</sup> Una detección de dichas mutaciones antes del tratamiento, podría facilitar una terapia más personalizada, específica y eficaz.<sup>13</sup>

Dentro de las mutaciones en el dominio TK de EGFR, las mutaciones en el exón 18 se presentan en alrededor del 5% de los casos, en el exón 19 en aproximadamente el 45% de los casos, en el exón 20, en 5% de los casos y en el exón 21, en cerca del 45% de los casos.<sup>14</sup>

Aunque previamente, se describió en nuestro país una frecuencia mayor de mutaciones de EGFR (66,7%) como parte de un estudio a nivel Latinoamericano<sup>15</sup>, nosotros reportamos una menor frecuencia de mutaciones. Recientemente, en la XIV Conferencia Mundial de Cáncer de Pulmón, se reportaron las frecuencias de mutaciones activadoras de EGFR en algunos países de Latinoamérica, observándose una incidencia del 22.2% para Chile<sup>16</sup>, del 13% y 25% para Colombia<sup>17,18</sup>, y del 25.3% para Brasil.<sup>19</sup> El estudio antes mencionado que evaluó muestras de varios países de Latinoamérica, encontró una frecuencia de mutaciones del 33.2% (Argentina 23%, Colombia 23,6%, México 32%, Perú 66.7%).<sup>15</sup>

A continuación se describen los hallazgos en 2 estudios clínicos que evaluaron la eficacia de erlotinib en cáncer de pulmón de células no pequeñas:

**Estudio OPTIMAL**

Este es un estudio de primera línea de tratamiento, de fase III prospectivo, randomizado conducido en 23 centros en China, donde se enrolaron pacientes mayores de edad con diagnóstico histológico confirmado de CPCNP en estadios clínicos III-B y IV, sin exposición previa a tratamiento, y que presentaban alteraciones moleculares del gen del EGFR como deleciones del exón 19 o mutaciones puntuales del exón 21, con enfermedad mensurable de acuerdo a los criterios de RECIST, buen estado de actividad ECOG (ECOG 0-2) y adecuada función hematológica y hepática. Se excluyeron a los pacientes portadores de enfermedad metastásica cerebral no controlada.

Los pacientes fueron aleatorizados en una proporción de 1:1 para recibir 150 mg diarios de erlotinib o quimioterapia convencional con el esquema: carboplatino AUC 5 en el día 1 de tratamiento, asociado a gemcitabina 1000 mg/m<sup>2</sup> los días 1 y 8, cada tres

**Tabla 1.** Frecuencias de Mutaciones en Exón 19 y Exón 21 en pacientes con adenocarcinoma de pulmón.

Mutaciones	n	%
Exón 19 ó 21	48/122*	39,3%
Exón 19	39/122*	32%
Exón 21	9/104*	8,7%
Ambos exones	2/104*	1,9%

\*Muestras genotipables

**Tabla 2.** Incidencia de mutaciones activadoras de EGFR en la población Latinoamericana.

Autor	País	n	Incidencia	Exón19*	Exón21*
Aren et al. <sup>16</sup>	Chile	118	22,2%	58,4%	41,6%
Arrieta et al. <sup>15</sup>	Latinoamérica	933	33,2%	49,5%	47,4%
Cardona et al. <sup>17</sup>	Colombia	228	25%	70%	30%
Guerrero et al. <sup>18</sup>	Colombia	53	13%	85%	15%
Melo et al. <sup>19</sup>	Brasil	150	25,3%	—	—
Presente estudio	Perú	122	39,3%	81%	18,7%

\*, Proporción con respecto a los casos EGFR positivos.

semanas, por un mínimo de 4 ciclos de tratamientos. Los pacientes fueron estratificados de acuerdo al tipo de mutación, histológica y estado de fumador, la evaluación de eficacia se realizó cada 6 semanas. El objetivo primario del estudio fue la sobrevida libre de progresión (SLP) y los objetivos secundarios incluyeron sobrevida global (SG), tasa de respuestas objetivas, tiempo a la progresión de enfermedad, duración de la respuesta, evaluación de calidad de vida con la escala de FACT-L = *Functional Assessment of Cancer Therapy-Lung* y LCSS = *Lung Cancer Symptom Scale*. Adicionalmente, se realizó estudio de biomarcadores.

Los resultados mostraron una SLE de 13,1 meses en los pacientes tratados con erlotinib comparado contra 4,6 meses del grupo que recibió quimioterapia (HR=0,16; IC95% 0,10–0,26; P<0,0001). Mejor tasa de respuesta, respuesta completa, erlotinib 2 (2%) contra 0 (0%) para Gem/Carbo, respuesta parcial de 66 (81%) para erlotinib contra 26 (36%) para Gem/Carbo con una tasa de respuestas objetivas del 83 % contra 36 % a favor de erlotinib (P<0,0001). Adicionalmente, el control clínico de la enfermedad, la suma de respuesta objetiva global y enfermedad estable favoreció al grupo de erlotinib con 96 % contra el 82 % del grupo control (P=0,002).

Los beneficios de mejora de la SLP fueron independientes de varios subgrupos de pacientes, para los pacientes portadores de adenocarcinoma erlotinib (72 pacientes) fue 13,1 meses contra 4,6 meses para Gem/Carbo (62 pacientes; HR=0,17; IC95%:0,11–0,28). Para la histología no adenocarcinoma el HR fue de 0,22 (IC95%:0,06–0,73; P=0,0079), la proporción de pacientes es pequeña (10 pacientes en cada brazo de tratamiento), pero la

mediana de SLP no ha sido alcanzada en el grupo de tratamiento con erlotinib y la mediana de SLP en Gem/Carbo fue de 3,2 meses. Para los pacientes fumadores la mediana de SLP fue de 15,3 meses para erlotinib (23 pacientes) contra 5,5 meses para Gem/Carbo (22 pacientes), con un HR de 0.21 (IC95%:0,09–0,49; P<0,0001). Para el grupo de pacientes no fumadores la SLP para erlotinib (59 pacientes), fue de 12,6 meses contra Gem/Carbo (50 pacientes) con 4,3 meses (HR=0,14; IC95%:0,08–0,25; P<0,0001). La mediana de SLP para los pacientes portadores de alteraciones moleculares que recibieron erlotinib fue de 15,3 meses en aquellos que presentaban deleciones del exón 19 (43 pacientes), y para los portadores de la mutación L850R del exón 20 (39 pacientes) fue de 12,5 meses.

El análisis de calidad de vida se realizó cada 6 semanas usando el cuestionario de FACT-L (*Functional Assessment of Cancer Therapy-Lung*), TOI (*Trial Outcome Index*) y LCSS (*Lung cancer symptom scale*). Se consideró clínicamente significativo si se obtenía una mejoría de 6 puntos en la puntuación de FACT-L y TOI o una mejoría de más de 2 puntos en la escala LCSS. El valor de P para calidad de vida fue evaluado usando un modelo de regresión logística, teniendo como variables el estado de actividad, historia de fumador y género. La proporción de pacientes que obtuvieron mejora de los resultados de calidad de vida, de acuerdo a FACT-L, fue para erlotinib 73 % comparado con 29,6 % para Gem/Carbo; escala TOI, para erlotinib 71,6 % contra 24,1 % para Gem/Carbo; escala LCSS, para erlotinib 75,7 % contra 31,5 % para Gem/Carbo; el valor de P<0.0001, fue claramente significativo.<sup>20,21,22</sup>

**Tabla 1.** Frecuencias de Mutaciones en Exón 19 y Exón 21 en pacientes con adenocarcinoma de pulmón.

Características basales	OPTIMAL		EURTAC	
	Erlotinib (n=82)	Gem/Carbo (n=72)	Erlotinib (n=77)	Quimioterapia (n=76)
Mediana de edad (rango), años	57 (31–74)	59 (36–78)	64 (24–82)	64 (29–82)
Edad <65 años / ≥65 años	77 % / 23%	71% / 29%	49% / 51%	51% / 49%
Masculino / Femenino	42 % / 58%	40% / 60%	32% / 68%	21% / 79%
Adenocarcinoma / no adenocarcinoma	88 % / 12%	86% / 14%	95% / 5%	91% / 9%
Fumadores / no fumadores	28% / 72%	31% / 69%	4% / 70% / 26%*	13% / 13% / 74%*
Deleción exón 19 / mutación L858R	52% / 48%	54% / 46%	64% / 36%	63% / 37%
EP 0 / 1 / 2	92%** / 8%	96%** / 4%	30% / 57% / 13%	34% / 54% / 12%
EC IIIB / IV,	13% / 87%	7% / 93%	9% / 91%	7% / 93%
<b>Resultado Clínico</b>				
Sobrevida libre de progresión (mediana en meses)	13,1	4.6	9,4	6,2
<i>Hazard ratio</i>	0,16	1	0,42	1
<b>Eventos adversos</b>				
Cualquier EA, todos los grados	93%	96%	96%	99%
EA relacionados al tratamiento (todos los grados)	87%	94%	92%	95%
EA Grado 3 / 4	17%	65%	45%	81%
Modificación de dosis / interrupción de tratamiento debido a EA	6%	6%	27%	53%
Modificación de dosis / interrupción debido a un EA relacionado a tratamiento	0%	6%	23%	47%
Descontinuación de tratamiento por EA	12%	14%	12%	15%
Descontinuación debido a EA relacionado al tratamiento	0%	6%	5%	14%
Evento adverso serio	12%	14%	27%	26%
Evento adverso serio relacionado a tratamiento	2%	14%	7%	16%
Muerte relacionado al tratamiento	0%	0%	1%	3%

Abreviaturas: Gem, gemcitabina; Carbo, carboplatino; EP, estado de performance; EC, estadio clínico; EA, evento adverso. \*, Ex fumadores; \*\*, EP 0-1.

### Estudio EURTAC

Es el segundo estudio en primera línea de tratamiento, fase III prospectivo, randomizado conducido en 27 centros en España, 9 centros en Francia y 6 centros en Italia. Pacientes mayores de edad con diagnóstico histológico confirmado de CPCNP en estadios clínicos III-B y IV, sin exposición previa a

tratamiento, que presentaban alteraciones moleculares del gen EGFR, como deleciones del exón 19 o mutaciones puntuales del exón 21 detectado por secuenciación en un laboratorio central, con enfermedad mensurable de acuerdo a los criterios de RECIST, buen estado de actividad ECOG 0-2 y adecuada función hematológica y hepática, fueron incluidos en este estudio.

Los pacientes fueron aleatorizados en una proporción de 1:1 ha recibir erlotinib 150 mg diarios o quimioterapia convencional con una dupleta basada en platino, se permitian como tratamientos convencionales: Cisplatino 75mg/m<sup>2</sup> día 1 / docetaxel 75mg/m<sup>2</sup> día 1; cisplatino 75mg/m<sup>2</sup> d1 / gemcitabina 1250mg/m<sup>2</sup> día 1 y 8; carboplatino AUC6 día 1 / docetaxel 75mg/m<sup>2</sup> día 1; carboplatin AUC5 día 1 / gemcitabine 1000mg/m<sup>2</sup> días 1 y 8. Tratamientos a repetirse cada 3 semanas por un mínimo de 4 aplicaciones. Los pacientes fueron estratificados de acuerdo al tipo de mutación y el estado de actividad (0-1 vs 2).

El objetivo primario del estudio fue supervivencia libre de progresión con un análisis interino planificado a la ocurrencia de 88 eventos. Los objetivos secundarios fueron supervivencia global, tasa de respuestas objetivas, localización de la progresión, seguridad, análisis de mutaciones del EGFR en suero y evaluación de calidad de vida.

En este estudio, se extraía muestras de ADN en las muestras de los pacientes tamizados, por medio de disección de captura con laser, se realizaba secuenciamiento de ADN para detectar alteraciones moleculares; adicionalmente, para la búsqueda de deleciones del Exón 19 se realizaba la prueba GenScan y para las mutaciones del Exón 21, la pruebaTaqMan. Los pacientes que presentaban mutación positiva por ambos métodos, secuenciación y Kits comerciales eran incluidos en el estudio.

El estudio EURTAC fue presentado con los resultados del análisis interino por el Dr. Rossell en el congreso de ASCO-2011 y en el congreso de IASLC-2011. Se tamizaron 1139 pacientes, de los cuales fueron aleatorizados 154 pacientes. En suma, 77 pacientes recibieron erlotinib y 77 quimioterapia. Permanecen en seguimiento 97 de los 154 pacientes, con una mediana de seguimiento de 14 meses para el grupo de erlotinib y 11 meses en el grupo de quimioterapia.

Los resultados al análisis interino de la mediana SLP, fue para erlotinib (77 pacientes) 9,4 meses contra quimioterapia (76 pacientes) 5,2 meses (HR=0,42; IC95%:0,27–0,64; P<0,0001).

Con respecto a las tasas de respuestas, se observó 2 respuestas completas en el brazo de erlotinib y 48 respuestas parciales, observándose un total de respuestas objetivas del 58%;. En el grupo de quimioterapia, no hubieron respuestas completas pero se observaron 13 respuestas parciales, haciendo un total de respuestas objetivas del 15 %.

Un análisis exploratorio preplanificado mostró que aquellos pacientes que recibían erlotinib y desarrollaron rash cutáneo mayor de grado 2 (40 pacientes) tienen una mediana de SLP de 11,2 meses comparada con 8,4 meses del grupo que desarrolla rash

grado 0-1(46 pacientes) con un P=0,0178.

Los eventos adversos más frecuentes para erlotinib fueron: elevación de ALT (80% en cualquier grado y 5 % en grados 3 y 4), rash (80 % cualquier grado y grado 3 del 9 %), diarreas, (cualquier grado 57 % y grado 3 el 4 %). La frecuencia de la enfermedad pulmonar intersticial grado 3 fue del 1%.<sup>23</sup>

### Mutaciones y resistencia

A pesar de la respuesta inicial a los tratamientos con ITK, los tumores desarrollan resistencia y progresión de enfermedad en un promedio de 12 meses. A la fecha dos, mecanismos de resistencia han sido claramente definidos, 50 % por el desarrollo de una mutación secundaria del EGFR, la mas común involucra el cambio de una citosina por timina en la posición 2369 del exón 20 que sustituye metionina por treonina en la posición 790 (T790M), la cual inhibe la actividad de los ITK. Un adicional 15-20% sufren activación del Receptor MET, el cual activa una señal intracelular independiente del EGFR, señal básicamente vía PI3K dependiente de ERBB3.<sup>24,25,26</sup>

La mutación T790M ocasionalmente es vista en pacientes que no tienen exposición previa a ITK, esta se denomina T790M “de novo”, varia dependiendo del método utilizado esta se encuentra asociada a una pobre respuesta al tratamiento con ITK. Los pacientes que desarrollan como segunda mutación T790M tienen una evolución clínica diferente. **Oxnard et al.** identificó en un estudio prospectivo de rebiopsia a los pacientes que desarrollan progresión de enfermedad, la mutación T790M se identificó en 58 de 93 (63 %) de los casos de pacientes rebiopsiados a la progresión en tratamiento con ITK, la T790M fue más frecuente en la muestra de pulmón, pleura o ganglio que en otros lugares (P = 0,014), y la mediana de supervivencia post-progresión fue de 19 meses comparada con los 12 meses de los pacientes sin mutación.<sup>27</sup>

La mutación T790M ha sido detectada en pacientes sin exposición a ITK y esta asociada a una supervivencia corta de 7,7 contra 16,5 meses.<sup>28</sup> El reporte del Grupo Español de estudio de cáncer de pulmón detectó la presencia de la mutación T790M en 45 de 129 pacientes evaluados (35%) y se correlaciona significativamente con la presencia de metástasis óseas (P=0,03) y el tipo de mutación de EGFR (P=0,05). En una actualización de estos datos en un cohorte de 78 pacientes con mutaciones del EGFR, se detectó la mutación en el 38 % de los casos. La mediana de SLP de los pacientes con mutación T790M fue de 12 meses (IC95%:7,6-16,4) y 18 meses en los pacientes sin la presencia de la mutación (IC95%:14,1 – 21,9; P<0,05). Los pacientes que recibieron tratamiento con erlotinib, las SLP fue de 8 meses (IC95%:3,5 – 12,5) en pacientes con Mutación T790M y 18 meses (IC95%:13,2 – 22,7;P< 0,04)

en pacientes sin la mutación.<sup>29</sup>

Otro mecanismo de resistencia a los ITK es la activación de MET, un receptor de membrana que se acopla con ERBB3, que condiciona una activación sostenida de la vía PI3K/AKT, originando un puente de la vía EGFR bloqueada; en los estudios iniciales se reportó la incidencia de mutaciones del MET en un 22%, pero en estudios recientes la incidencia fue de 3 a 5 %, probablemente, esto esté relacionado a la dificultad que existe para poder detectar la mutación, tanto MET como EGFR se encuentran localizados en el cromosoma 7. La estrategia para revertir este efecto se encuentra en investigación y se tienen resultados positivos con el uso de ARQ 197, un ITK contra MET y MetMab un anticuerpo monoclonal contra MET.<sup>24-26</sup>

Un mecanismo adicional de resistencia es la transformación de un cáncer pulmonar de células pequeñas a un carcinoma neuroendocrino de pulmón, que en la serie del *Memorial* es de un 3%.<sup>30</sup>

### Conclusiones

La frecuencia de mutaciones en el gen EGFR en pacientes con Cáncer de Pulmón en el Perú es similar a otros países de la región, con una mayor frecuencia de las deleciones en el exón 19. Los estudios clínicos revisados, OPTIMAL y EURTAC, muestran que 150 mg diarios de erlotinib es una terapia altamente efectiva en los pacientes portadores de cáncer de pulmón de células no pequeñas con mutaciones activadores del gen EGFR, mostrando un aceptable perfil de seguridad.

### REFERENCIAS

1. Levi-Montalcini R, Cohen S. Effects of the extract of the mouse submaxillary salivary glands on the sympathetic system of mammals. *Ann NY Acad Sci* 1960;85:324-341.
2. Cohen S, Carpenter G, King L Jr. Epidermal growth factor-receptor-protein kinase interactions. Co-purification of receptor and epidermal growth factor-enhanced phosphorylation activity. *J Biol Chem* 1980;255:4834-4842.
3. Shepherd FA, Rodrigues Pereira J, Ciuleanu T, et al. Erlotinib in previously treated non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2005;353:123-32.
4. Perez-Soler R, Chachoua A, Hammond LA, et al. Determinants of tumor response and survival with erlotinib in patients with non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2004;22:3238-47.
5. Tsao M-S, Sakurada A, Cutz J-C, et al. Erlotinib in lung cancer-molecular and clinical predictors of outcome. *N Engl J Med* 2005;353:133-44.
6. Lynch TJ, Bell DW, Sordella R, et al. Activating mutations in the epidermal growth factor receptor underlying responsiveness of non-small-cell lung cancer to gefitinib. *N Engl J Med* 2004;350:2129-39.
7. Paez JG, Janne PA, Lee JC, et al. EGFR mutations in lung cancer: correlation with clinical response to gefitinib therapy. *Science* 2004;304:1497-500.
8. Mitsudomi T, Kosaka T, Endoh H, et al. Mutations of the epidermal growth factor receptor gene predict prolonged survival after gefitinib treatment in patients with non-small-cell lung cancer with postoperative recurrence. *J Clin Oncol* 2005; 23:2513-20.
9. Huang SF, Liu HP, Li LH, et al. High frequency of epidermal growth factor receptor mutations with complex patterns in non-small cell lung cancers related to gefitinib responsiveness in Taiwan. *Clin Cancer Res* 2004; 10: 8195-8203.

10. Asano H, Toyooka S, Tokumo M, et al. Detection of EGFR Gene Mutation in Lung Cancer by Mutant-Enriched Polymerase Chain Reaction Assay. *Clin Cancer Res* 2006;12:43-8.
11. Hidefumi Sasaki, et al. EGFR Mutation Status in Japanese Lung Cancer Patients: Genotyping Analysis Using LightCycler. *Clin Cancer Res* 2005;11(8) April 15, 2005
12. Ferlay J, Shin HR, Bray F, Forman D, Mathers C and Parkin DM. GLOBOCAN 2008 v1.2, Cancer Incidence and Mortality Worldwide: IARC CancerBase No. 10 [Internet]. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer; 2010. Disponible en: <http://globocan.iarc.fr>, Acceso el 02/nov/2011.
13. Gazdar AF. Activating and resistance mutations of EGFR in non-small-cell lung cancer: role in clinical response to EGFR tyrosine kinase inhibitors. *Oncogene* 2009; 28(S1): S24-S31.
14. García-Foncillas J, Garrido P, Gómez J, Palacios J, Tarón M. Recomendaciones para la determinación de las mutaciones del gen EGFR en el carcinoma de pulmón no microcítico. *Rev Esp Patol.* 2011;44:17-31.
15. Arrieta O, Cardona AF, Gallo A. Genotyping non small cell lung cancer (NSCLC) in Latinamerican (LATAM) patients. *J Thor oncol* 2011;6(S):O12.02.
16. Aren O, Voguel C, Orellana E, et al. Non small cell lung cancer (NSCLC) with activating EGFR mutations in Chile. *J Thor oncol* 2011;6(S):P.4.202.
17. Cardona AF, Serrano SJ, Ramos PL, et al. Screening for mutations in Colombian metastatic Non small cell lung cancer (NSCLC) patients (ONCOLGROUP). *J Thor oncol* 2011;6(S):P.2.065.
18. Guerrero AJ, Valderrama-Aguirre AE, Valderrama G, et al. frequency of EGFR activating mutations in lung adenocarcinoma patients from the southwest region of Colombia, Latin-america. *J Thor oncol* 2011;6(S):P2.245.
19. Melo AC, Inada HK, Barros M. Non-small cell lung cancer (NSCLC) genotyping in a Brazilian cohort. *J Thor oncol* 2011;6(S): P2.123.
20. Zhou C, Wu YL, Chen G, Feng J, et al. Preliminary results of randomized phase III study comparing efficacy and safety of first-line erlotinib versus carboplatin (CBDCA) plus gemcitabine (GEM) in Chinese advanced non-small cell lung cancer (NSCLC) patients (pts) with EGFR-activating mutations (OPTIMAL). *Proceedings of the ASCO annual Meeting* 2010. Abstract 7575.
21. Zhou C, Wu YL, Chen G, Feng J, et al. Updated efficacy and quality-of-life (QoL) analyses in OPTIMAL, a phase III, randomized, open-label study of first-line erlotinib versus gemcitabine/carboplatin in patients with EGFR-activating mutation-positive (EGFR Act Mut+) advanced non-small cell lung cancer (NSCLC). *Proceedings of the ASCO annual Meeting* 2011. Abstract 7520.
22. Zhou C, Wu YL, Chen G, Feng J, et al. Erlotinib versus chemotherapy as first-line treatment for patients with advanced EGFR mutation-positive non-small-cell lung cancer (OPTIMAL, CTONG-0802): a multicentre, open-label, randomised, phase 3 study. *Lancet Oncol* 2011;12:735-42.
23. Rosell R, Gervais R, Vergnenegre A. Erlotinib versus chemotherapy (CT) in advanced non-small cell lung cancer (NSCLC) patients (p) with epidermal growth factor receptor (EGFR) mutations: Interim results of the European Erlotinib Versus Chemotherapy (EURTAC) phase III randomized trial. *Proceedings of the ASCO annual Meeting* 2011. Abstract 7503.
24. Engelman JA, Zejnullahu K, Mitsudomi T, Song Y, Hyland C, Park JO, et al. MET amplification leads to gefitinib resistance in lung cancer by activating ERBB3 signaling. *Science* 2007;316:1039-43.
25. Bean J, Brennan C, Shih JY, Riely G, Viale A, Wang L, et al. MET amplification occurs with or without T790M mutations in EGFR mutant lung tumors with acquired resistance to gefitinib or erlotinib. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2007;104:20932-7.
26. Sequist LV, Waltman BA, Dias-Santagata D, Digumarthy S, Turke AB, Fidias P, et al. Genotypic and histological evolution of lung cancers acquiring resistance to EGFR inhibitors. *Sci Transl Med* 2011; 3:75ra26.
27. Oxnard GR, Arcila ME, Sima CS, et al. Acquired Resistance to EGFR Tyrosine Kinase Inhibitors in EGFR-Mutant Lung Cancer: Distinct Natural History of Patients with Tumors Harboring the T790M Mutation. *Clin Cancer Res* 2011;17:1616-1622
28. Maheswaran S, Sequist LV, Nagrath S, Utkus L, Brannigan B, Collura CV, et al. Detection of mutations in EGFR in circulating lung-cancer cells. *N Engl J Med* 2008;359:366-77.
29. Rosell R, Molina MA, Costa C, et al. Pretreatment EGFR T790M Mutation and BRCA1 mRNA Expression in Erlotinib-Treated Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer Patients with EGFR

## **Mas et al.**

Mutations Clin Cancer Res 2011;17:1160-1168.  
30. Arcila ME, Oxnard GR, Nafa K, Riely GJ, Solomon SB, Zakowski MF, et al. Rebiopsy of lung cancer patients with acquired resistance to EGFR inhibitors and enhanced detection of the T790M mutation using a locked nucleic acid-based assay. Clin Cancer Res 2011;17:1169-80.

**Declaración de conflictos de intereses:** Los autores declaran que no existen potenciales conflictos de intereses con esta investigación.

**Financiación:** El análisis molecular de las muestras fue patrocinado por el laboratorio Roche.

## Tumor de células germinales de ovario en dos hermanas con retardo mental

Ovarian germ cells tumors in two sisters with mental retardation

Jule Vásquez<sup>1</sup>, Esperanza Milla<sup>2</sup> y Luis Mas<sup>1</sup>.

### RESUMEN

Los tumores de células germinales son neoplasias potencialmente curables, poco frecuentes y pueden estar relacionadas con disgenesia gonadal. En este artículo se presentan 2 casos de pacientes con tumores germinales de ovario en hermanas de 21 y 22 años de edad con retardo mental.

**Palabras clave:** Tumor germinal de ovario, Disgenesia gonadal, Retardo mental, Marcadores tumorales.

### ABSTRACT

Germinal cells tumors are neoplasm potentially curable, less frequent and can be related with gonadal dysgenesis. In this article we show 2 cases of patients with germinal tumors of the ovary in sisters of 21 and 22 years old with mental retardation.

**Key words:** Ovary germ cell tumor, Gonadal dysgenesis, Mental retardation, Tumor markers.

### Afiliaciones:

1, Departamento de Oncología Médica, Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas.  
2, Departamento de Patología, Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas.

### Autor para correspondencia:

Jule Vásquez  
Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas  
Av. Angamos Este 2520, Surquillo  
Lima 34 – Perú  
Teléfono: ++511 2016500 Ext 2260

### INTRODUCCIÓN

Los tumores de células germinales (TCG) surgen de las células germinales embrionarias que no se diferencian adecuadamente, presentando transformación maligna.<sup>1</sup> Las ubicaciones de los TCG extra gonadales reflejan la ruta anatómica recorrida por los precursores de células germinales durante el desarrollo embriológico; como el mediastino, retroperitoneo, y con menor frecuencia, sitios del sistema nervioso central, tales como la glándula pineal, la neurohipófisis.<sup>2</sup> Además, los subtipos histológicos del TCG reflejan las etapas del desarrollo embrionario. Se dividen en seminoma (disgerminoma en el ovario) y no seminoma. Los TCG no seminomatosos incluyen el carcinoma embrionario, teratoma, tumor del saco vitelino, el coriocarcinoma y TCG mixtos.<sup>2,3</sup> Los TCG malignos son 15 veces más frecuentes en los hombres que en las mujeres.<sup>4</sup> En consecuencia, la etiología y la epidemiología de los TCG de testículo son más estudiadas que los TCG de ovario.

Los tumores de células germinales de ovario representan menos del 5% de las neoplasias malignas de

de las neoplasias malignas de este órgano.<sup>5</sup> A continuación presentamos el caso de dos hermanas que desarrollaron este tipo de neoplasias.

### PRESENTACIÓN DE LOS CASOS

#### Primer caso

En febrero del 2009, se presentó a consulta una mujer de 21 años con un tiempo de enfermedad de tres meses, con retardo mental, nulípara, con amenorrea primaria, natural y procedente de Cajamarca, sin antecedentes oncológicos de importancia, presentando distensión abdominal, astenia, baja de peso y tumoración dolorosa que ocupa el hemi abdomen inferior. Los exámenes realizados en el hospital de su localidad describieron niveles elevados de marcadores tumorales y una tomografía abdomino pélvica (AP) mostó una tumoración compleja en el hipogastrio con extensión hacia la región pelviana de aproximadamente 25 cm, y además, la evaluación basal mostó anemia moderada. El examen de marcadores tumorales indicó niveles de AFP: 3629, B-HCG: 42.3, DHL: 10055 y CA125: 632.

En los estudios tomográficos, la TAC de tórax mostró derrame pleural bilateral del 20-30%, sin nódulos; y un conglomerado ganglionar de 4,5 cm en la región subclavicular paratraqueal izquierda, con probable infiltración de 3,5cm en la región pectoral.

La TAC AP mostró una lesión mixta (24x14x12cm) a predominio quístico de bordes imprecisos, sugestivos de depender del anexo derecho; múltiples adenopatías retroperitoneales, mesentéricas e ilíacas; una adenopatía a nivel tronco celiaco de 3,5cm; una masa a nivel del psoas de 12x10x4cm. El TAC cerebral mostró resultados normales.

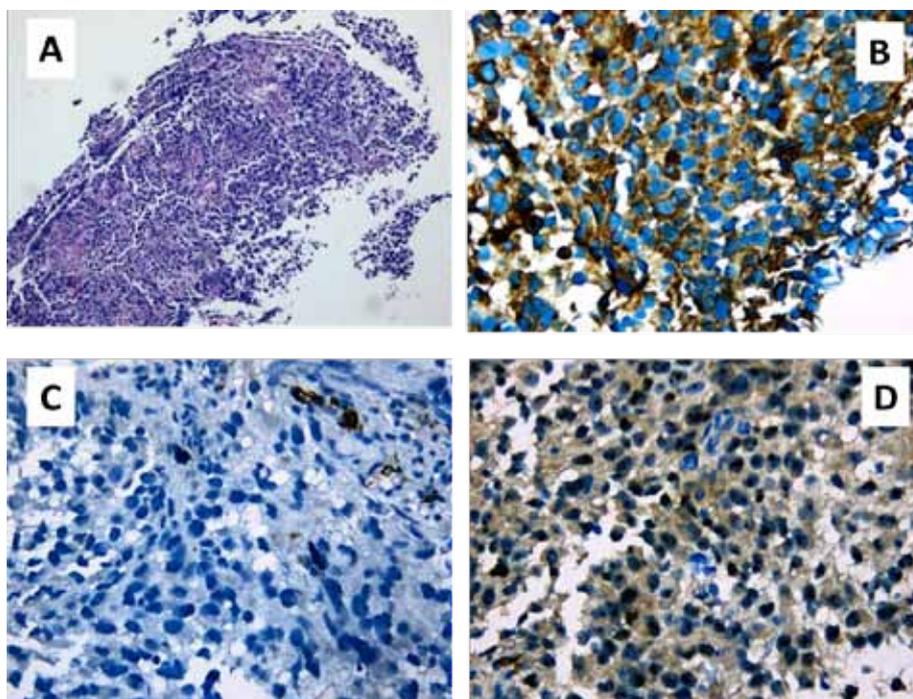
La biopsia retroperitoneal guiada por tomografía, mostró un tumor PLAP (+), CD20 (-) y Desmina (-), indicando una metástasis de tumor germinal con características morfológicas de disgerminoma; concluyéndose que el caso se trataba de un tumor de células germinales de tipo mixto primario de ovario de alto riesgo en EC IV, Recibió tratamiento con BEP (Bleomicina-Etopósido-Cisplatino) por 4 cursos desde marzo hasta junio del 2009, con marcadores al final del último curso que indicaron niveles de AFP: 25,2; B-HCG: no detectable y DHL: 493. La TAC de tórax fue normal, la TAC AP mostró una extensa tumoración sólida mixta a predominio quístico a nivel de la cavidad pélvica con dimensiones de 15x7cm; una adenopatía de 2cm. Se concluyó que se trataba de una respuesta parcial al tratamiento.

Posteriormente, la paciente fue evaluada por ginecología pero por una decisión familiar no se realiza la cirugía, por lo que se planeó una segunda línea de tratamiento; sin embargo, la paciente fue perdida de vista por 2 años.

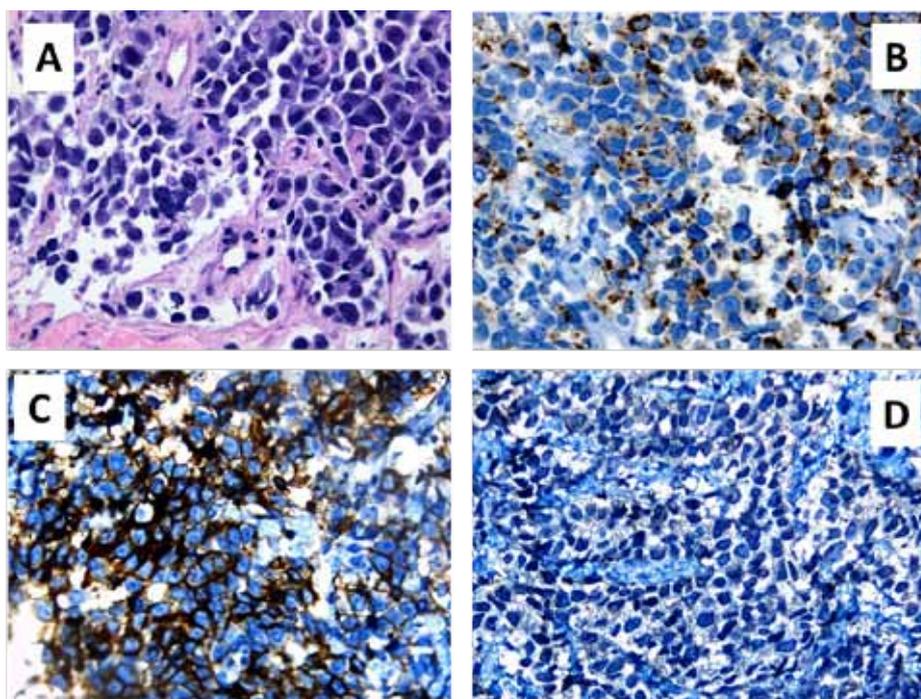
La paciente retornó al hospital en mayo del 2011; el estudio de los marcadores tumorales indicó niveles de AFP: 1,5; B-HCG: no detectable y CA125: 23,0. La TAC AP mostró una masa mixta con componente sólido quístico calcificado, localizado en fosa iliaca derecha que ha disminuido y mide 7x5x5cm, sin adenopatías. La TAC tórax mostró una alteración parenquimal en el lóbulo superior izquierdo de aspecto específico. La TAC de cerebro fue normal.

El 13 de junio del 2011 es sometida a anexectomía derecha asistida por laparoscopia y se realiza una biopsia en cuña de ovario, encontrándose la superficie hepática libre, sin signos de carcinomatosis ni líquido libre. El útero hipoplásico de 4cm; en el anexo derecho se evidencia un tumor blanco nacarado sólido, lobulado de 12x8cm. Trompas de características normales. Ovario izquierdo de 4x 2 cm, blanco nacarado.

El análisis anatomopatológico mostró un disgerminoma viable con extensa colagenosis y necrobiosis, moderadamente diferenciado; la cápsula ovárica con infiltración parcial, con la superficie externa



**Figura 1.** Histología del primer caso: A) Biopsia de retroperitoneo de metástasis de tumor germinal; B), Aspecto epitelioides con relación N:C, núcleos hiper cromáticos, irregulares y mitosis frecuentes mostrando PLAP (+); C) Desmina (-) y (D) CD 20 (-).



**Figura 2.** A) Neoplasia maligna de aspecto epitelial con núcleos grandes e hiper cromáticos; B) Queratina (+/-) (Patrón "Dot like", C) PLAP (+); D) AFP (-).

libre, permeación vascular presente y trompa uterina libre.

En ese mismo mes, inicia tratamiento de segunda línea con el esquema TIP (Paclitaxel-Ifosfamida-Cisplatino) recibiendo 4 cursos hasta setiembre del 2011, con niveles normales de marcadores tumorales (AFP: 1,5; B-HCG: 0,383 y DHL: 512). El TAC de tórax mostró una alteración intersticial seudonodular en el segmento ápico posterior del lóbulo superior izquierdo de 13 mm, sin variación del desde mayo 2009. La TAC AP mostró alteraciones post quirúrgicas, sin signos de persistencia o recurrencia.

Se discutió en reunión multidisciplinaria por los hallazgos de la tomografía de tórax. La respuesta fue calificada como completa decidiéndose pasar a observación .

### Segundo caso

Una mujer de 22 años, natural y procedente de Cajamarca, hermana de la paciente descrita en el primer caso, ingresó a la Institución en Marzo del 2011 con 1 mes de tiempo de enfermedad, caracterizado por dolor y masa abdominal asociado a pérdida de peso, hiporexia, astenia y amenorrea, fue evaluada en el Hospital Cayetano Heredia, donde le realizan una TAC AP que mostró una gran tumoración intraabdominal que comprometía grandes vasos.

Al ingreso, la paciente lucía adelgazada, con una tumoración abdomino-pélvica, y valores de Hb: 9,1 g/dl y marcadores tumorales indicando niveles de DHL: 4132; AFP: 728; B-HCG: no detectable y CA 125: 168. La TAC de tórax mostró un derrame pleural izquierdo  $\approx$  10%. La TAC AP mostró de linfomatosis peritoneal asociada a un extenso compromiso ganglionar retroperitoneal e intra abdominal (19,5 cm), así como infiltración del parénquima hepático y esplénico.

La biopsia guiada por TAC mostró un disgerminoma de ovario, panqueratina (+/-), ACL(-), PLAP (+), CD30 (-), AFP (-) y enolasa (+/-), diagnosticándose un tumor de células germinales de tipo mixto primario de ovario en ECIV por metástasis hepática y esplénica. La paciente fue evaluada por ginecología y se concluyó que no era tributaria a cirugía, por lo que recibió 4 cursos del esquema BEP, desde abril hasta julio del 2011; al final, los niveles de marcadores tumorales fueron DHL: 431, AFP: 4.3 y B-HCG: no detectable. La TAC de tórax fue normal. La TAC AP mostró compromiso intra abdominal, retroperitoneal y hepático por la enfermedad de fondo, la que había disminuido de manera considerable en relación al control tomográfico basal por adecuada respuesta al tratamiento. La respuesta al tratamiento fue calificada como parcial.

En Agosto del 2011, la paciente fue evaluada por ginecología, siendo sometida a una laparotomía

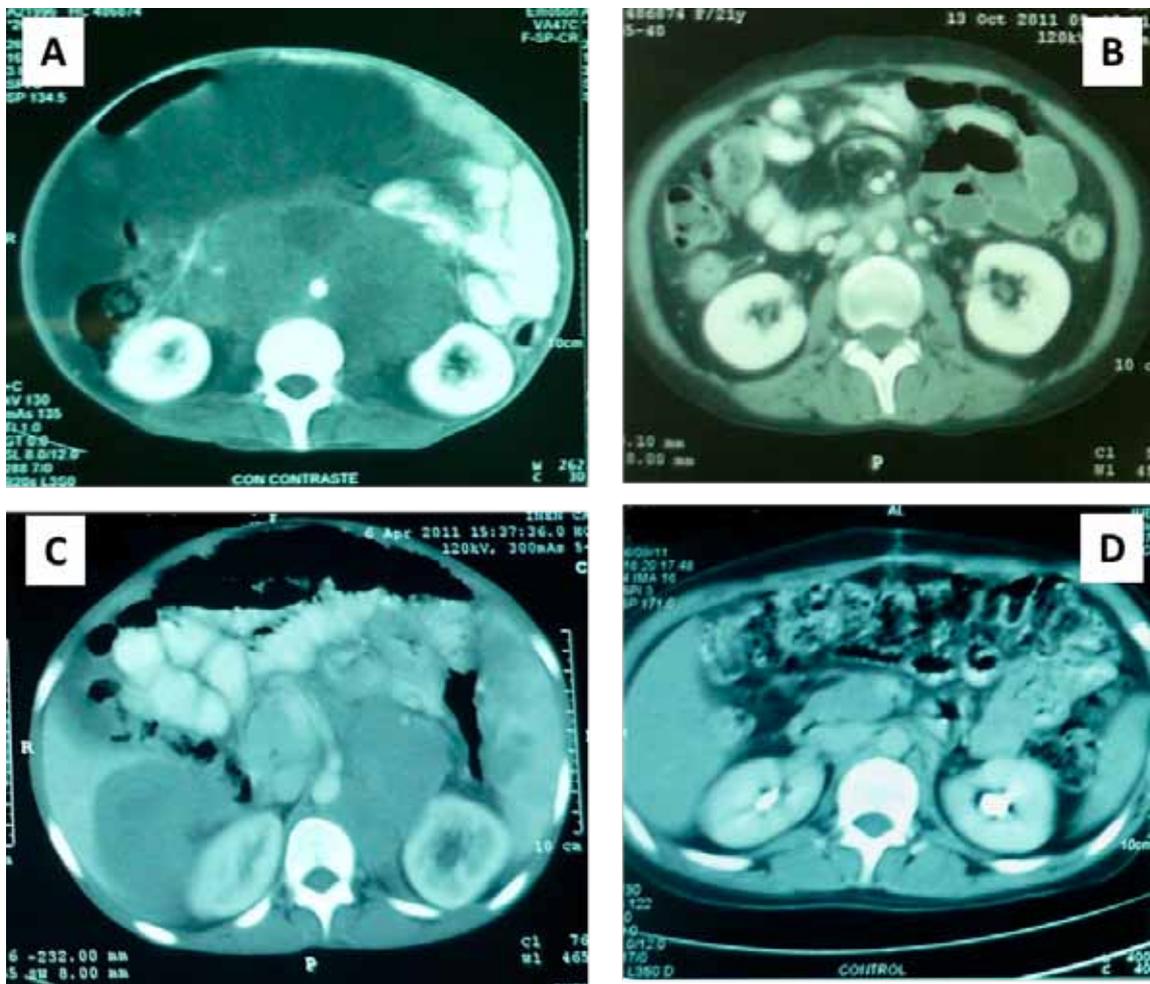
exploradora con citorreducción subóptima de ovario más anexectomía izquierda más omentectomía infracólica con Biopsia de tumor retroperitoneal con diagnóstico de: Tejido necrótico con inflamación crónica. No se observa neoplasia maligna viable.

Los controles realizados en setiembre del 2011 mostraron niveles de AFP:1,77; CA125:23,17 y B-HCG: < 0,1. La TAC AP mostró una lesión de 3,5 x 2cm a nivel del espacio vascular del retroperitoneo y tejido hipodenso en el segmento hepático VI, que impresionaría haber disminuido en sus dimensiones (1cm). En una reunión multidisciplinaria se propuso realizar una biopsia de la lesión hepática, y al no poder encontrarse la lesión, la paciente pasó a control en 2 meses.

## DISCUSIÓN

Los TCG de ovario son neoplasias raras que afectan, principalmente, a adolescentes y mujeres jóvenes. Estos tumores tienen un excelente pronóstico en todos los estadios de la enfermedad cuando reciben el tratamiento óptimo, presentando tasas de curación muy altas.<sup>5,6</sup> Se reporta una sobrevida del 100% en un seguimiento de 30 años en un estudio realizado en un hospital de Estados Unidos. Prácticamente todas las pacientes conservaron su función reproductiva luego del tratamiento quirúrgico (con conservación de la fertilidad) y tratamiento con quimioterapia adyuvante.<sup>7,8</sup>

Se han reportado casos de tumores germinales



**Figura 3.** Primera paciente: A) TAC AP basal con contraste que muestra el extenso compromiso retroperitoneal; B) TAC AP luego de recibir 4 cursos de BEP y 4 cursos de TIP, que muestra la respuesta completa a nivel retroperitoneal. Segunda paciente: C) TAC AP basal que muestra extenso compromiso ganglionar retroperitoneal e infiltración del parénquima hepático y esplénico; D) Luego de recibir 4 cursos de BEP, ya no hay evidencia del compromiso retroperitoneal o esplénico, solo hay presencia de lesión hipodensa de 1 cm en el segmento hepático VI que no se aprecia en esta imagen.



Figura 4. En el primer (A) y en el segundo caso (B), se observaron cariotipos 46 XX .

gonadales en hermanos (varón y mujer)<sup>9</sup>, así como también extragonadales (supraselares) en hermanas.<sup>10</sup>

En la revisión de la literatura se encontraron pocos casos de tumores germinales de ovario en hermanas (solo 9 casos).<sup>11-19</sup> Solamente en un caso se presentó esta neoplasia en 2 hermanas y un hermano<sup>11</sup>, y un caso en hermanas gemelas, el cual estuvo asociado al síndrome de Swyer.<sup>19</sup>

En este reporte presentamos el caso de 2 hermanas de 21 y 22 años, la primera recibió 2 líneas de quimioterapia, y, a pesar de haberse perdido de vista, ha presentado respuesta completa. La segunda hermana quién recibió sólo una línea de quimioterapia, también presentó respuesta completa; en este caso, se tuvo solamente una tomografía con imagen sugestiva de compromiso hepático de aspecto residual, a la que no se pudo tomar la biopsia, por tener marcadores tumorales negativos, esta pasó a observación, comprobándose en ambos casos el buen pronóstico de estas neoplasias.

Lo llamativo en este caso es que ambas pacientes presentan amenorrea primaria y retardo mental, (la primera con retardo moderado-severo). Los casos de tumores germinales de ovario y disgenesia gonadal se han asociado a alteraciones genéticas como el síndrome de Turner o el síndrome de Swyer.<sup>20-23</sup>

El síndrome de Swyer-James o disgenesia gonadal pura se caracteriza por un cariotipo 46XY y por un trastorno de la diferenciación sexual caracterizada por la existencia de cintillas gonadales fibrosas desprovistas de células germinales y un fenotipo femenino normal. Las pacientes con este síndrome tienen una alta probabilidad de desarrollar tumores de extirpe gonadal sobre dichas gónadas.<sup>23</sup> El cariotipo realizado a ambas pacientes no mostraron alteraciones citogenéticas.

Existen otras alteraciones moleculares asociadas al disgerminoma, tal como, mutaciones de C-Kit.<sup>24</sup>

A pesar de que se han reportado varios casos de tumores germinales familiares con disgenesia gonadal pura con cariotipo 46XX<sup>25-28</sup>, en ningún caso se describe retardo mental asociado; esto atribuye un carácter especial a nuestro caso y nos sugiere que podrían estar involucradas otras alteraciones genéticas. Las pacientes aún siguen en evaluación genética y no se descarta la posibilidad de encontrar algunas alteraciones moleculares.

En conclusión, los tumores germinales de ovario son neoplasias de presentación rara, son quimiosensibles, y se debería complementar con estudios citogenéticos aquellos casos que se presenten con gonadal, y más aún, teniendo antecedentes familiares. Nuestras pacientes constituyen casos especiales porque están asociados a retardo mental.

## REFERENCIAS

1. Lowenberg B, Downing JR, Burnett A. Acute myeloid leukemia. *N Engl J Med* 1999; 341:1051-1062
2. Pui CH, Evans WE. Treatment of acute lymphoblastic leukemia. *N Engl J Med*. 2006 Jan 12;354:166-78.
3. Lobrich M, Jeggo PA, The Two Edges Of The ATM Sword: Co-Operation Between Repair And Checkpoint Functions. *Radiother Oncol*. 2005;76:112-8.
4. Oosterhuis JW, Looijenga LH. Testicular germ-cell tumours in a broader perspective. *Nat Rev Cancer* 2005;5:210-22.
5. Houldsworth J, Korkola JE, Bosl GJ, Chaganti RS. Biology and genetics of adult male germ cell tumors. *J Clin Oncol* 2006; 24:5512-8.
6. Giambartolomei C, Mueller C, Greene M et al. A mini-review of familial ovarian germ cell tumors: An additional manifestation of the familial testicular germ cell tumor syndrome. *Cancer Epidemiol* 2009;33:31-36.
7. Moller H, Evans H. Epidemiology of gonadal germ cell cancer in males and females. *Apmis* 2003;111:43-6
8. Pectasides D, Pectasides E, Kassanos D. Germ cell tumors of the ovary. *Cancer Treat Rev* 2008 34,427- 441
9. Quero-Hernández A, Estrada-Correa R, Tenorio-Rodríguez H et al. Tumor de células germinales de ovario: Características clínicas y resultados del tratamiento. *Cir Ciruj* 2007;75:81-85.

10. Nakasu S. et al. Suprasellar yolk-sac tumor in two sisters. *Surg Neurol* 1983;20:147-151.
11. Galani E, Alamanis C, Dimopoulos MA. Familial female and male germ cell cancer. A new syndrome?. *Gynecol Oncol* 2005;96:254-5.
12. Blake KI, Gerrard MP. Malignant germ cell tumours in two siblings. *Med Pediatr Oncol* 1993;21:299-300.
13. Mandel M, Toren A, Kende G, Neuman Y, Kenet G, Rechavi G. Familial clustering of malignant germ cell tumors and Langerhans' histiocytosis. *Cancer* 1994; 73:1980-3.
14. Manka I, Klauber E. Ovarian dysgerminoma in sisters. *Bratisl Lek Listy* 1970; 53:581-3.
15. Poremba C, Dockhorn-Dworniczak B, Merritt V, et al. Immature teratomas of different origin carried by a pregnant mother and her fetus. *Diagn Mol Pathol* 1993; 2:131-6.
16. Stettner AR, Hartenbach EM, Schink JC, et al. Familial ovarian germ cell cancer: Report and review. *Am J Medl Genet* 1999, 84: 43-46.
17. Talerman A. Gonadoblastoma and dysgerminoma in two siblings with dysgenetic gonads. *Obstet Gynecol* 1971;38:416-26
18. Weinblatt M, Kochen J. an unusual family cancer syndrome manifested in young siblings. *Cancer* 1991;68:1068-70.
19. Rocco de Oliveira L, Therezinha do Nascimento Verreschill, Nunes Lipay. Y chromosome in Turner syndrome: review of the literatura. *Sao Paulo Med J* 2009; 127:373-8.
20. Han Y, Wang Y, Li, et al. Dysgerminoma in a case of 46, XY pure gonadal dysgenesis (swyer syndrome): a case report. *Diagnostic Pathology* 2011; 6:84
21. Behtash N and Karimi Zarchi M. Dysgerminoma in three patients with Swyer syndrome. *World J Surg Oncol.* 2007; 5:71
22. King S, Sohn I, King J, et al. Gonadoblastoma and dysgerminoma associated with 46XY Pure Gonadal Dysgenesis. *J Korean Med Sci* 1993;8:380-4.
23. Cano I; Torné A; Sainz T, et al. Dos tumores germinales diferentes en dos hermanas gemelas con síndrome de Swyer-James. *Prog Obstet Ginecol.* 1999; 42:406-8.
24. Hoei-Hansen C, Kraggerud S, Abeler V. Ovarian dysgerminomas are characterised by frequent KIT mutations and abundant expression of pluripotency markers. *Molecular Cancer* 2007, 6:12.
25. Maeyama M, Kagami T, Miyakawa I. Case report of dysgerminoma in a patient with 46,XX pure gonadal dysgenesis. *Gynecol Oncol* 1983;16:405-413.
26. Namavar-Jahromi B, Mohit M, Kumar P. Familial dysgerminoma associated with 46, XX pure gonadal dysgenesis. *Saudi Med J* 2005;26: 872-874
27. Morimura Y, Nishiyama H, Yanagida K, et al. Dysgerminoma with syncytiotrophoblastic giant cells arising from 46,XX pure gonadal dysgenesis. *Obstet Gynecol* 1998;92:654-6.
28. Pertusa S, Palacios A. 46 XX pure gonadal dysgenesis: an infrequent cause of primary amenorrhoea in BMJ case reports 2009; (apr07\_2), p. bcr072008048.

**Declaración de conflictos de intereses:** Los autores declaran que no existen potenciales conflictos de intereses con esta investigación.

## El rol de la mamografía en el diagnóstico del cáncer de mama

The role of mammography in the diagnostic of breast cancer

Jorge Guerrero<sup>1</sup>

### RESUMEN

La mamografía es una herramienta radiológica que anualmente salva la vida de miles de mujeres alrededor del mundo al detectar el cáncer de mama en estadios tempranos y, aunque actualmente se ha despertado una controversia al postularse que la disminución de la mortalidad observada en los cohortes sometidos a despistajes con mamografía se debe a los nuevos tipos de tratamiento, existe en la literatura una gran cantidad de datos, incluyendo cohortes de cientos de miles de pacientes, que apoyan el uso de la mamografía como método seguro, costo efectivo de despistaje de cáncer de mama y con gran impacto en la disminución de la mortalidad de esta enfermedad.

**Palabras clave:** *Cáncer de mama; Mamografía; Densidad mamaria; Despistaje de cáncer.*

### ABSTRACT

The mammogram is a radiology tool that annually saves the lives of thousands of women around the world by detecting breast cancer in early stages, and although it currently has sparked controversy when it was proposed that the diminishing of observed mortality on cohorts submitted to screening with the mammogram, due to new types of treatments; there exists evidence with enough data, including cohorts of hundreds of thousands of patients that support the use of the mammogram as a secure method, cost-effective breast cancer screening and a big impact in diminishing the illness's mortality.

**Key words:** *Breast cancer; Mammography; Breast density; Cancer screening.*

#### Afiliación:

1, Oncosalud.

#### Autor para correspondencia:

Jorge Guerrero

Oncosalud

Av. Guardia Civil 571, San Borja.

Lima 41 – Perú

Email: Jorge.Guerrero@oncosalud.com.pe

### INTRODUCCIÓN

El cáncer de mama en el Perú tiene una incidencia anual de 34 casos nuevos por cada 100 000 mujeres. Esta incidencia se incrementa con la edad. Sobre los 40-49 años, es de 60 casos por cada 100 000 mujeres y sobre los 50 años, es más de 100 casos por cada 100 000.<sup>1</sup> Debido a la alta incidencia de esta neoplasia, se ha despertado el interés por la búsqueda de herramientas de detección temprana y factores que puedan relacionarse con un riesgo incrementado, como por ejemplo, el modelo de Gail, que usa la información de variables como edad, edad de menarquía, raza/etnicidad, entre otros datos clínicos para estimar riesgos<sup>2</sup>, mientras que la mamografía ha surgido como una herramienta estándar para la detección temprana del cáncer de mama, estimándose que reduce su mortalidad entre un 29% - 44% en las poblaciones sometidas a despistajes anuales.<sup>3,4,5</sup>

La mamografía es un estudio radiológico que

consiste en obtener imágenes de la estructura de las mamas mediante su exposición a dosis bajas de rayos X. El resultado son 2 imágenes de cada glándula mamaria, una en posición frontal y la otra en oblicuo lateral. Las imágenes obtenidas sirven para estudiar la anatomía de las mamas y detectar en ellas alteraciones, las cuales pueden tener diversos tamaños y estructuras (**ver figuras**).

El uso de las mamografías en los despistajes de cáncer de mama permiten realizar un diagnóstico temprano de la enfermedad, de esta forma, las pacientes podrán ser sometidas a tratamientos quirúrgicos no mutilantes y además, tendrán más oportunidades de curación.

### EVOLUCIÓN DE LA MAMOGRAFÍA

La historia de la mamografía bien puede dividirse en tres periodos. El primero empieza en 1913, con los trabajos de Albert Solomon, quién realizó estudios radiográficos con piezas quirúrgicas, trabajo a partir

del cual se sentaron las bases de la mamografía moderna, hasta convertirse en la actualidad, en el mejor método de detección del cáncer de mama.<sup>6</sup>

El primer periodo se extiende hasta 1940. El segundo periodo se extiende desde 1940 hasta 1970, durante este tiempo, se perfeccionan las técnicas radiográficas y se proponen diversas recomendaciones con la finalidad de mejorar la imagen radiológica; el uruguayo Raúl Leborgne propone comprimir la mama para mejorar la calidad de las imágenes obtenidas.<sup>7,8</sup> También, surge el nombre de Charlie Gross quién implementa novedades tecnológicas llegando a desarrollar el "senógrafo CGR" junto a la empresa francesa *Compagnie Generale de Radiographie*.

Luego de 1970, la mamografía se convierte en la técnica más apropiada para el despistaje del cáncer

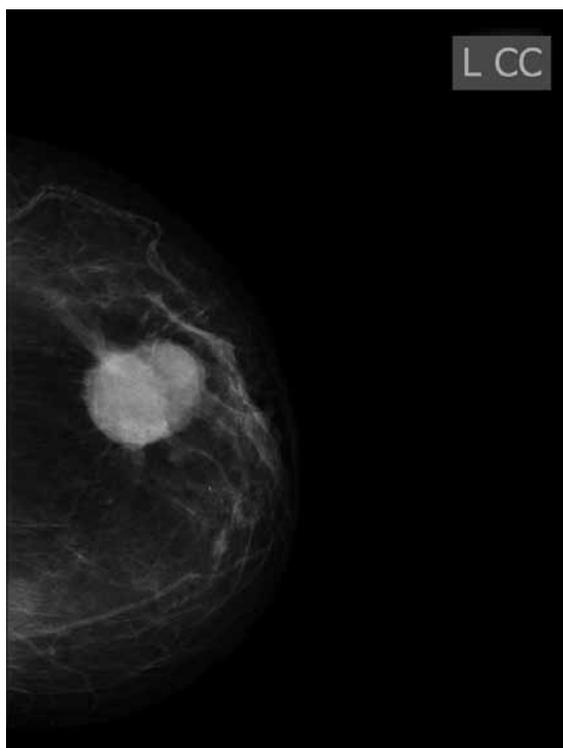
de mama; y en 1999, la mamografía digital es aprobada por la FDA.<sup>9</sup> En la **tabla 1** se presentan eventos relevantes, así como personajes involucrados en la evolución de la mamografía.

**LA MAMOGRAFÍA Y LOS RIESGOS DE CÁNCER INDUCIDOS POR RADIACIÓN**

Hay un pensamiento muy difundido de que el uso de rayos X para obtener imágenes médicas conlleva hacia algunos riesgos para los pacientes y que, por la interacción biológica con los tejidos, las radiaciones podrían producir alteraciones celulares que incluyen muerte celular, daños al material genético, mutaciones, teratogénesis y desarrollo de neoplasias. Todos estos riesgos pueden ser reales pero solo si utilizan altas dosis y tiempos prolongados de exposición a la radiación.

**Tabla 01.** Eventos en la historia de la mamografía.

Año	Personaje (Nacionalidad)	Suceso
1895	William Roentgen (Alemania)	Descubrimiento de los rayos X.
1913	Albert Solomon (Alemania)	Usa una máquina de rayos X convencional para estudiar tumores de mama en mas de 3000 piezas operatorias.
1920	Otto Kleinschmidt	Reporta el uso de la mamografía como herramienta de ayuda diagnóstica.
1930	Stafford Warren (EEUU)	Desarrollo de un sistema estereoscópico para la identificación del tumor.
1931	José Goyanes (España)	Describen las características de la mama normal y distinguen lesiones inflamatorias de las neoplásicas.
1931	Paul Seabold (EEUU)	Se reporta la apariencia mamográfica de mamas normales en diferentes estados fisiológicos desde la pubertad hasta la menopausia, incluyendo los cambios durante el ciclo menstrual.
1932	Walter Vogel (Alemania)	Se propone clasificaciones radiográfica de lesiones benignas y se discute su diagnóstico diferencial de los carcinomas.
1949	Raul Leborgne (Uruguay)	Se identifican micro calcificaciones en el 30% de los cánceres de mama. Se propone la necesidad de comprimir las mamas para identificar calcificaciones.
1956	Robert Egan (EEUU)	Mejoramiento de la técnica de alto miliampraje, bajo kilovoltaje, uso de films para mamografias, mejorándose la calidad de las imágenes.
1960	Charles Gross (Francia)	El "senógrafo CGR" es comercialmente disponible
1963	Programa de Control de Cáncer (EEUU)	Se reconoce y avala la utilidad de la mamografía en el diagnóstico de cáncer de mama.
1963	Philip Strax et al. (EEUU)	Bajo el auspicio del <i>Health Insurance Plan</i> , se desarrolla el primer ensayo clínico randomizado de despistajes periódico con examen físico más mamografía para determinar si reduce la mortalidad del cáncer de mama.
1969	Charles Gross (Francia)	Se desarrolla el "senógrafo CGR" con ánodo de molibdeno que produce radiación de baja energía, lo que da un mejor contraste a las estructuras de la glándula mamaria.
1999	<i>Food &amp; Drug Administration</i> (EEUU)	Aprobación del mamógrafo digital.
2001	Lewin (EEUU) et al.	Se demuestra en un gran grupo de pacientes que no existen diferencias entre las tasas de detección de cáncer entre la mamografía digital y la convencional.



**Figura 1.** Mamografía en proyección medio lateral oblicua mostrando una lesión nodular con algunos bordes espiculados por lo que es sospechosa de malignidad.



**Figura 2.** Mamografía en proyección medio lateral oblicua mostrando una lesión maligna avanzada de la mama derecha con retracción del pezón.

Actualmente todos los métodos radiológicos de diagnóstico por imágenes que utilizan rayos X lo hacen a dosis muy por debajo de aquellas que podrían causar el más mínimo daño celular.<sup>10,11</sup>

Existen algunos autores que atribuyen un porcentaje de casos de cáncer de mama a la radiación producida por la mamografía. **Yaffe y Mainprize (2011)**, predijeron que en un cohorte de 100 000 mujeres (desde los 40-50 años hasta los 74), sometidas a despistajes anuales de cáncer de mama con una dosis de 3.5 mGy, 86 mujeres desarrollarían cáncer debido a la radiación y que se registrarían 11 muertes por cáncer de mama inducido por radiación<sup>12</sup>. Aunque el modelo de exceso de riesgo absoluto propuesto por estos autores muestre cierto riesgo al ser expuesto a la radiación, se necesitan varios estudios prospectivos que respalden esta postura.

La dosis de radiación que reciben los tejidos durante una mamografía es en realidad muy baja. En una simulación realizada usando complejos modelos matemáticos para determinar prospectivamente la dosis de radiación hacia los órganos producida por una mamografía estándar, se observó que la dosis

de radiación que reciben los órganos y tejidos del cuerpo que están fuera del campo de radiación es del 2.5% de la dosis que reciben las glándulas mamarias, variando de acuerdo al órgano, donde la tasa de exposición al útero o a un feto al tercer trimestre es  $<10^{-5}$  de la dosis glandular.<sup>13</sup>

La tecnología de los métodos mamográficos, al igual que otros métodos de radiodiagnóstico, ha mejorado. Actualmente los mamógrafos cuentan con ánodos giratorios de Molibdeno, filtros de Molibdeno y Rhodio, focos finos de 0,1 y 0,3 mm todo esto permite una emisión de rayos X de baja energía. Por otro lado las películas actuales son de grano fino y elevada densidad, para obtener imágenes de alta resolución. Los equipos cuentan con pantallas reforzadoras, y las películas son ultrasensibles a la luz y radiación para obtener imágenes adecuadas en el menor tiempo y reducir así la dosis y el tiempo de exposición a los rayos X. Los mamógrafos digitales usan detectores electrónicos fosforescentes o de selenio.<sup>14</sup>

Todos los mamógrafos cuentan con células fotosensibles que calculan la dosis de exposición para obtener una imagen perfecta y no repetir la toma.

Todos estos avances tecnológicos han permitido bajar la dosis efectiva de radiación a valores tan bajos como de 0.4 mSv; es decir, que en una mamografía la paciente absorbe radiación equivalente a la radiación que recibe del sol al caminar por las calles aproximadamente 6 a 7 semanas.

Para nuestro conocimiento la dosis efectiva para rayos X considerada permitida por la Comisión Internacional de Protección Radiológica, con fines de diagnóstico, como la de una mamografía, es hasta de 20 mSv al año.<sup>15</sup> De esto se deduce claramente que la mamografía no es peligrosa y que se puede realizar cuando la paciente lo requiera, si fuera necesario más de una vez al año; inclusive, si la paciente es menor de 40 años.

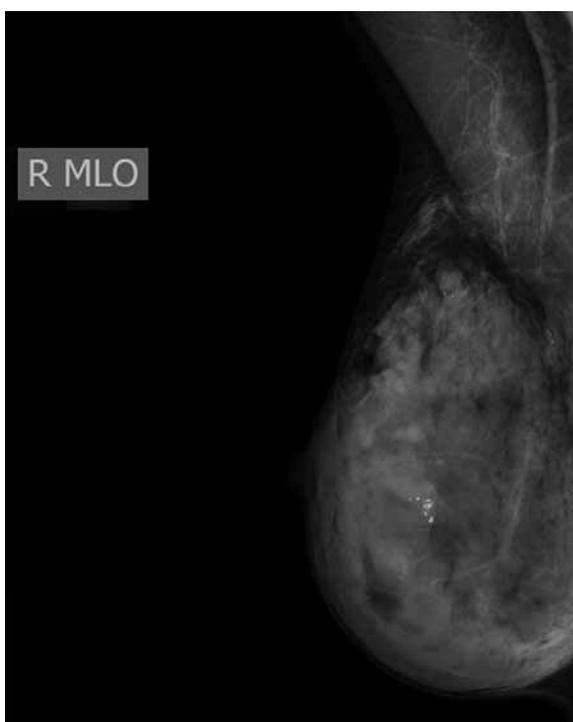
#### LA MAMOGRAFÍA EN LOS PROGRAMAS DE DESPISTAJE

Más de un millón de mujeres mueren por cáncer de mama cada año<sup>1</sup>, por lo que el cáncer de mama es un problema de salud pública. Diversos sistemas de salud a nivel mundial han decidido invertir millones de dólares para implementar programas de

despistaje con la esperanza de reducir la mortalidad por esta enfermedad.

La mamografía ha sido incluida dentro de los programas de despistaje de cáncer de mama como un método que ha mostrado costo-beneficio. En un estudio que involucró más de 130 000 mujeres y con 29 años de seguimiento, los programas de despistaje basados en mamografía mostraron una reducción altamente significativa en la mortalidad por esta neoplasia (riesgo relativo de 0.69,  $P < 0.0001$ ).<sup>16</sup>

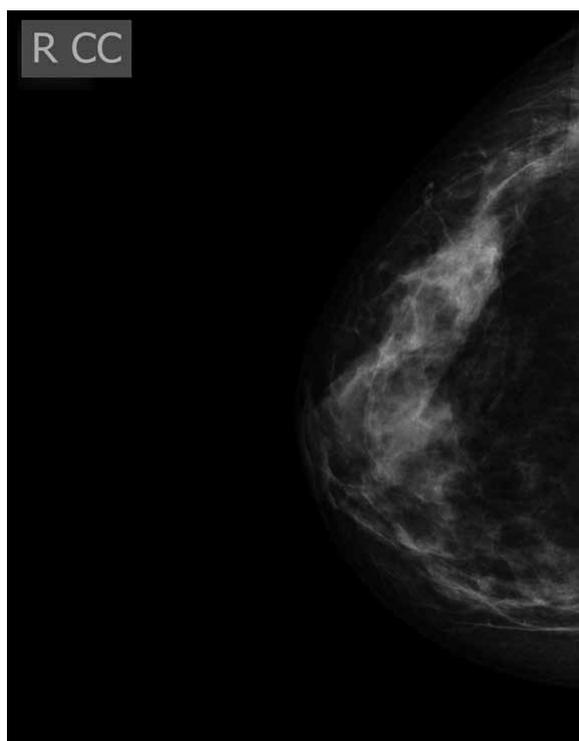
Es común, también, pensar que muchas mujeres jóvenes tienen mamas densas, y que la elevada densidad de la mama puede enmascarar las lesiones tempranas en un estudio mamográfico, algunas veces esto es cierto; sin embargo, la experiencia nos ha demostrado que muchas mujeres jóvenes tienen mamas con densidad normal y hasta baja, ya que la densidad de la mama depende de la cantidad de tejido glandular, ductal y conectivo, y no de la edad de la paciente. La mama tiene también abundante tejido graso que rodea y separa las estructuras glandulares lo que permite individualizarlas.



**Figura 3.** Mamografía en proyección medio lateral oblicua de la mama derecha que muestra tejido glandular denso y una lesión nodular con calcificaciones agrupadas sospechosas de malignidad.



**Figura 4.** Mamografía en proyección medio lateral oblicua de la mama derecha que muestra una lesión nodular con grupo de calcificaciones típicas de proceso neoplásico maligno.



**Figura 5.** Mamografía en proyección cráneo caudal muestra una mama de caracteres radiológicos normales.

La experiencia nos ha enseñado que la constitución glandular de las mamas, así como su volumen, no dependen de la edad y que muchas mujeres jóvenes no tienen mamas densas aun cuando sean voluminosas, y que sus mamografías son perfectamente adecuadas para un buen estudio diagnóstico.

En la siguiente sección, se describen las recomendaciones para las mamografías; sin embargo, estas recomendaciones son aplicables para programas de despistajes y de ninguna manera para aquellas personas que de forma individual desean hacerse un despistaje de cáncer de mama, ya que la mamografía es el mejor método por imágenes para el diagnóstico temprano de esta neoplasia. Es decir que, cuando deseamos hacer un despistaje de cáncer temprano de mama, se debe indicar una mamografía, así la paciente tenga 30 años.

#### RECOMENDACIONES PARA EL USO DE LA MAMOGRAFÍA

En la actualidad, la recomendación de entidades como la *American Cancer Society*, la *National Comprehensive Cancer Network*, el *National Cancer Institute* de los estados Unidos, entre otros, para realizar programas de detección temprana del cáncer de mama, es realizar mamografía cada año a partir de los 40 años. Sin embargo, existen reportes que describen resultados semejantes

cuando se realizan controles mamográficos anuales comparados con controles cada 2 años o cada 3 años, sin encontrarse mayores diferencias en la incidencia o mortalidad del cáncer de mama.<sup>17,18</sup> La *United States Preventive Services Task Force* recomienda mamografías cada dos años para las mujeres desde los 50 hasta los 74 años.<sup>19</sup> A pesar de lo sugerido en los reportes antes descritos, si las mamografías se realizan cada 2 ó 3 años, se corre una probabilidad incrementada de detectar cánceres en estadios más avanzados y, aunque quizá no existan diferencias en la incidencia, así como en la mortalidad del cáncer de mama (tal vez por mejoras en el tratamiento adyuvante), podrían existir diferencias en el número de tumorectomías vs. mastectomías, o en algunas características de la enfermedad.

En el Perú, la Coalición Multisectorial “Perú contra el Cáncer” y el Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas, en la norma técnico oncológica para la prevención, detección y diagnóstico temprano del cáncer de mama a nivel nacional, publicada en el año 2008, recomiendan una mamografía bilateral anual a partir de los 40 años, describiendo que la ecografía de la mama es un examen complementario y que no reemplaza a la mamografía.<sup>20</sup> En la **tabla 2**, se observan las recomendaciones de algunas instituciones a nivel mundial.

Reconocida las ventajas de la mamografía en la detección temprana, las mujeres de bajo riesgo deberían iniciar su despistaje a partir de los 30 años con una mamografía de base. De ser normal, seguiría con controles cada 3 años hasta los 40 y luego cada año. Si fuera anormal o dudosa, se debe complementar el estudio con ecografía, y de ser necesario, con una resonancia magnética. Las mujeres con alto riesgo deberían iniciar su despistaje a los 30 años con una mamografía basal y complementarla con una ecografía cada año.

En las pacientes de riesgo, como aquellas que tienen familiares con cáncer de mama, las que toman hormonas de reemplazo, o a las que por alguna otra razón, presenten un riesgo incrementado, se debería indicar un estudio mamográfico de inicio a los 30 ó 35 años, y hacerles mamografías bianuales hasta los 40 años, y luego, una vez por año.

#### SENSIBILIDAD Y ESPECIFICIDAD

Si bien es cierto que la mamografía es la mejor evaluación radiológica para la detección temprana del cáncer de mama, no significa que sea un método infalible pues, como todo método radiológico tiene posibilidades de error; es decir, de diagnósticos falsos negativos y falsos positivos.

La sensibilidad de la mamografía puede ser variable, ya que depende del método de evaluación;

Tabla 02. Recomendaciones para el uso de la mamografía para el despistaje del cáncer de mama.

Organización	Año	Recomendaciones para el uso de la mamografía	
		Edades	Frecuencia
American Cancer Society	2010	≥40	Cada año
National Comprehensive Cancer Network	2011	≥40	Cada año
National Cancer Institute	2010	≥40	Cada 1-2 años
American College of Radiology	2008	≥40	Cada año
U.S. Preventive Services Task Force	2009	50-74	Cada 2 años (para edades entre 40-49 y ≥75, bianual, individualizado)
Coalición Multisectorial "Perú Contra el Cáncer"	2008	≥40	Cada año

es decir, puede depender de factores técnicos, por ejemplo, si se realiza con un equipo analógico o digital, si se evalúa una población en general o sólo después de los 50 años, si se incluye sólo la mamografía inicial o los estudios anuales, o si se hace sólo en mujeres con tratamiento de reemplazo hormonal.

Un estudio que evaluó el efecto de observar los cambios cuando se comparan mamografías previas, determinó que la sensibilidad fue del 78,9% para el grupo de comparación mamografías versus el 87,4% del grupo sin comparación, y con unas especificidad del 93,5% comparado al 85,7% de los mismos grupos, respectivamente. Se observó en el grupo de comparación, que cuando no habían cambios con respecto a las mamografías previas, la sensibilidad era baja y la especificidad alta (43,5% y 98,1%, respectivamente), y cuando habían cambios la sensibilidad era alta y la especificidad baja (96,6 y 60,4%, respectivamente).<sup>21</sup>

Es mundialmente aceptada la alta sensibilidad y especificidad de la mamografía para detección del cáncer temprano de la mama, lo que la convierte en el método de elección (*gold standard*), y como, además, tiene bajo costo, gran disponibilidad, fácil acceso a la población, no es invasiva, no causa daño; es también considerada la herramienta de elección para realizar programas poblacionales de despistaje de cáncer de mama. Un estudio realizado en 377 mamografías en un estudio multiinstitucional, mostró que la sensibilidad sin ayuda de la computadora es del 75,4%, y que esta aumenta al 91,4% con la ayuda de la computadoras.<sup>22</sup>

Existe información que indica que la sensibilidad de la mamografía puede variar con la edad.

En un estudio que evaluó 389 533 mujeres de 7 registros de cáncer, mostró que la sensibilidad de la mamografía para pacientes sin historia familiar de cáncer es del 69,5% para el grupo entre 30-39 años de edad, del 77,5% para el grupo 40-49 años, del 80,2% para el grupo 50-59 años y 87,7% para el grupo entre 60-69 años de edad.<sup>23</sup>

#### MAMOGRAFÍA DIGITAL

Es un sistema de obtener imágenes de la mama en el que la película radiográfica ha sido reemplazada por detectores de radiación en estado sólido, que transforman los rayos X en señales eléctricas. Estos detectores son sustancias fosforescentes que en contacto con los rayos X liberan electrones y se vuelven inestables guardando una imagen potencial de la mama, cuando los electrones son estimulados vuelven a sus órbitas y liberan energía en forma de luz, la cual es transformada a impulsos eléctricos de diversa intensidad por unos detectores de luminosidad y luego convertidos, por una computadora, en una imagen digital (binaria), la que después es transformada a puntos luminosos, con una gamma de tonos de grises desde el negro puro hasta el blanco puro, y que finalmente, se nos muestra en un monitor de alta resolución, el cual debe ser mínimo de 5 megapíxeles.<sup>14</sup>

La mamografía digital tiene algunas ventajas sobre la mamografía convencional; sin embargo, una buena mamografía convencional (con placas) tiene la misma resolución que la mamografía digital. Hay estudios que sugieren una sensibilidad más alta para los métodos digitales. La sensibilidad de la mamografía digital de campo completo sobre la mamografía convencional en pacientes menores de 50 años, fue significativamente mayor en un cohorte de

**Tabla 03.** Ventajas técnicas de la mamografía digital comparada con la mamografía convencional.

VENTAJAS TÉCNICAS
No requiere repetición de tomas, pues la imagen obtenida se puede mejorar digitalmente, lo que disminuye la posibilidad de irradiar más a la paciente.
No se usan placas radiográficas, lo que evita gastos en sustancias químicas reveladoras y fijadoras que contaminan el ambiente (ventaja ecológica).
La imagen digital permite su transmisión vía internet, y pueden ser vistas en segundos en la computadora del médico tratante, o revisada por algún especialista en un lugar distante.
La imagen puede ser impresa en papel o en placa y guardada en CD, DVD, flash disk, disco duro etc.; y almacenada en computadoras especiales PACS, que permitan ser consultadas en cualquier momento y por muchos años. Esto elimina grandes archivos de placas en centros de detección, clínicas y hospitales.
La imagen almacenada no se deteriora y puede ser consultada como comparación cada vez que la paciente se toma su nueva mamografía.
La imagen puede magnificarse sin perder resolución, con lo que se eliminan las lupas, negatoscopios especiales y otros accesorios.
La adquisición de imágenes es rápida y, al no existir tiempos de revelado, se pueden realizar muchos exámenes en menos tiempo, lo que significa atención a mayor número de pacientes.

14 946 despistajes (5010 mamografías digitales y 9936 convencionales). Las tasas de detección global fueron 6,4 casos por 1000 despistajes para la mamografía digital comparado a 2,8 por 1000 con la mamografía convencional ( $P < 0.001$ ). En las mujeres menores de 50 años, se detectaron 4,3 casos por 1000, mientras que la mamografía convencional detectó 1,4 casos por 1000 despistajes.<sup>24</sup>

### CONTRAINDICACIONES

No existen contraindicaciones para realizar una mamografía. Podrían existir inconvenientes temporales para realizar la compresión de las mamas como infecciones en la piel, heridas por cirugía reciente o un cuadro agudo de mastitis; sin embargo, resuelto el cuadro agudo, se puede realizar el examen.

El examen mamográfico requiere cierta compresión de la mama para disociar los tejidos; con la compresión se separan las estructuras más pequeñas de la glándula para que no se superpongan unas a otras y poder hacer un estudio más detallado. La compresión de la mama es necesaria y puede producir cierto dolor en algunas pacientes. La compresión de la mama debe realizarse hasta que la paciente lo tolere. El dolor, definitivamente, no debe ser un impedimento para no realizar el examen.

La presencia de prótesis mamaria no es un inconveniente para realizar el examen y tampoco para hacer una adecuada interpretación diagnóstica porque ellas se colocan detrás de la glándula o del músculo pectoral y no se superponen al tejido mamario, de esa forma no interfieren con el estudio. Al no ser comprimidas las prótesis no hay riesgo de que se rompan durante el examen.

### AVANCES DE ACTUALIDAD

En los últimos años se están sumando avances tecnológicos con la finalidad de mejorar la sensibilidad y especificidad de la mamografía en la detección del cáncer de mama, por lo que se están desarrollando e introduciendo sistemas de ayuda al diagnóstico (CAD), que son programas de computadora diseñados para detectar opacidades o microcalcificaciones anormales en una mamografía; sin embargo, aún no se ha demostrado concluyentemente su eficiencia y su aplicación aún no se ha difundido.

Adicionalmente, han surgido otras alternativas a las técnicas rutinarias y que, adicionalmente, han traído consigo nuevos desafíos. Desde hace poco tiempo existen equipos digitales que realizan estudios tomográficos de las mamas, a los que se les denomina *Tomosíntesis*, los cuales son mamógrafos especiales que en vez de tomar 2 imágenes de cada mama. Su tubo de rayos X gira aproximadamente 15 grados alrededor de este órgano, obteniendo varias imágenes desde diferentes ángulos, para de esa forma, observar una misma estructura de la mama desde diferentes perspectivas, para discriminar mejor las estructuras patológicas de las normales. Definitivamente, tiene como ventaja contar con múltiples vistas de cada mama, lo que puede dar mayor seguridad diagnóstica frente a una imagen sospechosa; pero aún no está demostrado un mayor diagnóstico en la detección en comparación con los otros métodos.<sup>25,26</sup>

Sus desventajas aún son su elevado precio, pobre visualización de micro calcificaciones y que implica una mayor exposición a rayos X que una mamografía convencional o digital.

## CONCLUSIONES

La mamografía es una técnica segura, de alta sensibilidad y buena especificidad para la detección temprana de tumores de mama. Actualmente hay mucha información disponible y diferentes niveles de evidencia clínica que sustentan las recomendaciones para el empleo de la mamografía en programas de despistaje masivo, mientras se espera que se mejoren o surjan nuevas técnicas que incrementen aún más la sensibilidad y especificidad de este método radiográfico que salva la vida anualmente a miles de mujeres alrededor del mundo.

## REFERENCIAS

1. Ferlay J, Shin HR, Bray F, et al. GLOBOCAN 2008 v1.2, Cancer Incidence and Mortality Worldwide: IARC CancerBase No. 10 [Internet]. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer; 2010. Disponible en: <http://globocan.iarc.fr>, Acceso el 05/oct/2011.
2. Gail MH, Brinton LA, Byar DP, et al. Projecting individualized probabilities of developing breast cancer for white females who are being examined annually. *J Natl Cancer Inst* 1989;81:1879-86.
3. Bjurstam N, Björnelid L, Duffy SW, et al. The Gothenburg Breast Cancer Screening Trial: preliminary results on breast cancer mortality for women aged 39-49. *J Natl Cancer Inst Monogr*. 1997:53-5.
4. Andersson I, Janzon L. Reduced breast cancer mortality in women under 50: update from the Malmö Mammographic Screening Program. *J Natl Cancer Inst Monogr*. 1997:63-7
5. Hendrick RE, Smith RA, Rutledge JH III, et al. Benefit of screening mammography in women ages 40-49: a new meta-analysis of randomized controlled trials. *J Natl Cancer Inst Monogr*. 1997:87-92.
6. Salomon A: Beitrage zur Pathologie und Klinik der Mammacarcinome. *Arch Klin Chir* 1913; 101:573-668.
7. Leborgne R. Diagnosis of tumors of the breast by simple noentgenography. *AJR* 1951; 65:1-11.
8. Leborgne R.: The breast in roentgen diagnosis. Impresora Uruguay, Montevideo 1953.
9. Van Steen A, Van Tigeelen. Short history of mammography: a belgian perspective. *Jbr-btr*, 2007, 90: 151-153.
10. Eugene C. Radiation Risk From Medical Imaging. *Mayo Clin Proc*. 2010 85:1142-1146.
11. Verdun F R. Radiation Risk. What You Should Know to Tell Your Patient. *Radiographics* 2008; 28:1807-1816.
12. Yaffe MJ, Mainprize JG. Risk of radiation-induced breast cancer from mammographic screening. *Radiology*. 2011;258:98-105.
13. Körner M, Weber CH, Wirth S, Pfeifer KJ, Reiser MF, Treitl M. Advances in digital radiography: physical principles and system overview. *Radiographics*. 2007;27:675-86.
14. ICRP. Recomendaciones de la Comisión Internacional de Protección Radiológica. ICRP 1991, Publicación 62.
15. Tabár L, Vitak B, Chen TH, et al. Swedish two-county trial: impact of mammographic screening on breast cancer mortality during 3 decades. *Radiology*. 2011;260:658-63.
16. White E, Miglioretti DL, Yankaskas BC, Geller BM, Rosenberg RD, Kerlikowske K, Saba L, Vacek PM, Carney PA, Buist DS, Oestreicher N, Barlow W, Ballard-Barbash R, Taplin SH. Biennial versus annual mammography and the risk of late-stage breast cancer. *J Natl Cancer Inst*. 2004;96:1832-9.
17. Parvinen I, Chiu S, Pykkänen L, Klemi P, Immonen-Räihä P, Kauhava L, Malila N, Hakama M. Effects of annual vs triennial mammography interval on breast cancer incidence and mortality in ages 40-49 in Finland. *Br J Cancer* 2011;105:1388-91.
18. U.S. Preventive Services Task Force. Screening for breast cancer: U.S. Preventive Services Task Force recommendation statement. *Ann Intern Med* 2009; 151:716-726.
19. Coalición Multisectorial "Perú Contra el Cáncer. Norma técnico oncológica para la prevención, detección y diagnóstico temprano del cáncer de mama a nivel nacional. <http://www.perucontraelcancer.com/documentos.html>. Acceso el 20 de octubre de 2011.
20. Yankaskas BC, May RC, Matuszewski J, Bowling JM, Jarman MP, Schroeder BF. Effect of Observing Change from Comparison Mammograms on Performance of Screening Mammography in a Large Community-based Population. *Radiology* 2011;261:762-70.
21. Brem RF, Baum J, Lechner M, Kaplan S, Souders S, Naul LG, Hoffmeister J. Improvement in sensitivity of screening mammography with computer-aided detection: a multiinstitutional trial. *AJR Am J Roentgenol* 2003;181:687-93.
22. Kerlikowske K, Carney PA, Geller B, Mandelson MT, Taplin SH, Malvin K, Ernster V, Urban N, Cutter G, Rosenberg R, Ballard-Barbash R. Performance of screening mammography among women with and without a first-degree relative with breast cancer. *Ann Intern Med* 2000;133:855-63.
23. Perry NM, Patani N, Milner SE, Pinker K, Mokbel K, Allgood PC, Duffy SW. The impact of digital mammography on screening a young cohort of women for breast cancer in an urban specialist breast unit. *Eur Radiol*. 2011;21:676-82.
24. Gur D, Abrams GS, Chough DM, Ganott MA, Hakim CM, Perrin RL, Rathfon GY, Sumkin JH, Zuley ML, Bandos AI. Digital breast tomosynthesis: observer performance study. *AJR Am J Roentgenol* 2009;193:586-91.
25. Gennaro G, Toledano A, di Maggio C, Baldan E, Bezzon E, La Grassa M, Pescarini L, Polico I, Proietti A, Toffoli A, Muzzio PC. Digital breast tomosynthesis versus digital mammography: a clinical performance study. *Eur Radiol*. 2010;20:1545-53.

**Declaración de conflictos de intereses:** El autor declara que no existen potenciales conflictos de intereses con este artículo de revisión.