



REVISTA DE ONCOLOGÍA MÉDICA

10 AÑOS
Revista
de Oncología
Médica

PUBLICACIÓN DE LA CÁTEDRA DE ONCOLOGÍA MÉDICA, INSTITUTO NACIONAL DEL CÁNCER
Y DE LA COMISIÓN HONORARIA DE LUCHA CONTRA EL CÁNCER

Contenido

Editoriales

Tres etapas en la ruta del tabaco

Alberto Viola Alles

Osteosarcoma de radio distal y resección-reconstrucción mediante transferencia epifisaria de peroné no vascularizado: Reporte de un caso

Santiago Pache, Claudio Silveri, Nicolás Casales, Natalia Maciel, Alejandro Cúneo

Experiencia de un centro oncológico en el tratamiento con radioterapia post-operatoria de pacientes con seminoma etapa I/II

Alejandro Emilio Santini Blasco, Gonzalo Andrés Vera Santis, Sebastián Felipe Vargas Baeza

Espectroscopía por resonancia magnética en gliomas de bajo grado: patrones metabólicos y rol en el diagnóstico.

Nicolás Sgarbi, Osmar Telis

Enfermedad trofoblástica gestacional: Revisión diagnóstica y terapéutica.

Andrea Sumba, Mateo Godoy, Jaime Silvera, Isabel Alonso

Melanoma e Inmunoterapia.

Suraj Samtani, Mauricio Burotto, Osvaldo Arén

¿Qué son las Licencias Creative Commons?

Carina Patrón. Creative Commons Uruguay

REVISTA DE ONCOLOGÍA MÉDICA

SERVICIO DE ONCOLOGÍA CLÍNICA | INSTITUTO NACIONAL DEL CÁNCER

Consejo editorial

Dra. Cecilia Castillo
Dr. Mauricio Cuello
Dra. Lucía Delgado
Dr. Gabriel Krygier
Dr. Álvaro Luongo
Dr. Luis Ubillos

Publicación Oficial:

Cátedra de Oncología Clínica
Instituto Nacional del Cáncer (INCA)
Comisión Honoraria de Lucha Contra el Cáncer (CHLCC)

Dirección General:

Dra. Lucía Delgado, Dr. Álvaro Luongo

Redactor Responsable: Dr. Diego Touya

Secretaría de Redacción: Mercedes Achard (CHLCC)

© Cátedra de Oncología Clínica - Instituto Nacional del Cáncer

Mayo 2019. Montevideo, Uruguay.

Publicación de distribución gratuita, sin valor comercial, entre Oncólogos y médicos relacionados a la Oncología.

DEPARTAMENTO DE ONCOLOGÍA

Hospital de Clínicas «Dr. Manuel Quintela»
Avenida Italia s/n. Montevideo, 11.600. Uruguay.
Telefax: (598) 2487 2075
Correo electrónico: onco_cli@hc.edu.uy
Sitio web: www.oncologiamedica.hc.edu.uy

INSTITUTO NACIONAL DEL CÁNCER

Juanicó 3265
Montevideo - Uruguay
(+58) 2486 0098
direccion.inca@asse.com.uy

Impresión: Imprenta Rojo S.R.L.

Impreso en Montevideo, Uruguay [Printed in Montevideo, Uruguay]

Depósito Legal:

ISSN:

La medicina es una ciencia en permanente cambio. Los autores han revisado todo el contenido de sus presentaciones y han procurado brindar una visión actualizada en la misma. No obstante, los conceptos vertidos en cada artículo son responsabilidad directa de los colaboradores que han participado en su elaboración.

Es responsabilidad del médico tratante la adecuación de las decisiones diagnósticas y terapéuticas a la realidad de cada paciente. Los editores, los autores y los colaboradores deslindan toda responsabilidad por daños inflingidos a terceros a causa de decisiones adoptadas en base a interpretaciones de esta publicación.

Siempre se agradece la difusión del contenido de esta revista y se permite su reproducción parcial únicamente cuando lo autoricen por escrito los autores, no sea con fines de lucro o comerciales y se envíe copia de lo publicado a la Dirección editorial.

Este número puede ser descargado a color en la página web:

www.comisioncancer.org.uy

Contenido

2 Editoriales

4 Tres etapas en la ruta del tabaco.

Alberto Viola Alles

11 Osteosarcoma de radio distal y resección-reconstrucción mediante transferencia epifisaria de peroné no vascularizado: Reporte de un caso.

Santiago Pache, Claudio Silveri, Nicolás Casales, Natalia Maciel, Alejandro Cúneo

17 Experiencia de un centro oncológico en el tratamiento con radioterapia post-operatoria de pacientes con seminoma etapa I/II

Alejandro Emilio Santini Blasco, Gonzalo Andrés Vera Santis, Sebastián Felipe Vargas Baeza

34 Espectroscopía por resonancia magnética en gliomas de bajo grado: patrones metabólicos y rol en el diagnóstico.

Nicolás Sgarbi, Osmar Telis

45 Enfermedad trofoblástica gestacional: Revisión diagnóstica y terapéutica.

Andrea Sumba, Mateo Godoy, Jaime Silvera, Isabel Alonso

54 Melanoma e Inmunoterapia.

Suraj Samtani, Mauricio Burotto, Osvaldo Arén

51 ¿Qué son las Licencias Creative Commons?

Carina Patrón. Creative Commons Uruguay

Hace 30 años “cáncer” era una palabra maldita. Según el estudio Conocimientos, creencias, actitudes y prácticas respecto al cáncer –que la Comisión Honoraria de Lucha contra el Cáncer realizó en sus inicios - en aquel entonces la población temía con tan sólo pronunciar el nombre de esta enfermedad. El miedo al tratamiento y una asociación directa con la muerte eran un hecho. El estigma detrás del término estaba estrechamente vinculado a la realidad del momento.

La situación del país ha cambiado notoriamente a lo largo de estos años y la Comisión ha tenido un rol histórico en este proceso. El diagnóstico oportuno del cáncer de mama, el de mayor incidencia entre las mujeres, ha permitido una reducción de la mortalidad por esta enfermedad. El gran responsable fue el Programa de Prevención de Cáncer de Mama de la Comisión que instauró el estudio mamográfico en todo el país en un momento en que hacerse una mamografía era cosa de unos pocos. La Comisión asumió la responsabilidad de poner la bola a girar mientras el sistema se preparaba para hacerse cargo y lo hizo muy bien.

También trabajamos con ahínco en la lucha antibabaco. Desde la institución se generaron las primeras campañas de educación poblacional de ambientes 100% libres de humo de tabaco y sentaron las bases para la aceptación de la reglamentación que rige al día de hoy. Este fue un trabajo de hormiga que venimos realizando desde hace más de 20 años.

Impulsamos, a su vez, la realización del papanicolau de forma sistematizada, compramos equipos y financiamos técnicos en pos de la erradicación del cáncer de cuello uterino – un sueño que continúa vigente y para el que seguimos generando acciones en coordinación con el Ministerio de Salud Pública.

La Comisión tiene grandes desafíos para los próximos años. Es necesario continuar trabajando con igual empeño en otros tipos de cánceres con fuerte incidencia y mortalidad en la población, como el de colo-recto. El desarrollo de un banco de tumores así como la Historia Clínica Electrónica Oncológica significan una gran oportunidad que –en coordinación con nuestro Registro Nacional de Cáncer- posibilitarán acceder a información sumamente valiosa para nuestra labor.

En 2019 esta revista cumple 10 años y nos sentimos llenos de orgullo porque significa otro hito en nuestra misión de apoyar la investigación en cáncer y la divulgación científica.

¡La vida está ganando!

En diciembre del 2019 se cumplen 10 años de la publicación del primer número de la Revista de Oncología Médica. Nacida en la Cátedra de Oncología Clínica, ha tenido continuidad con su competente dirección académica y con la dedicación y tenacidad de Diego Touya. En los últimos años, el generoso apoyo de la Comisión Honorarias de Lucha Contra el Cáncer ha permitido la inestimable independencia económica de esta publicación y la valiosa colaboración de la Lic. Mercedes Achard.

Felicitaciones a todos los que han contribuido al éxito de este emprendimiento!!!!

Es para mí una alegría compartir esta fecha y comprobar que sigue siendo un ámbito de expresión para todos aquéllos involucrados en el quehacer oncológico nacional, con varios aportes institucionales e incluso, en algunas ocasiones, de distinguidos científicos extranjeros.

Este medio de comunicación complementa los recursos tradicionales como ateneos, jornadas del interior, congresos, aportando una herramienta necesaria para el creciente nivel de desarrollo de la oncología.

Ha ofrecido y ofrece espacios para los diversos actores de la especialidad, fomentando su desarrollo y actuando como agente integrador.

Se ha mantenido vigente en estos primeros 10 años de vida, siendo, sobre todo, un lugar de expresión para los más jóvenes y un lugar de reflexión para quienes ya han transitado el camino de la especialidad.

Esperemos continúe siendo una referencia nacional y un medio receptivo para los diferentes actores de la vida oncológica.

Adelante y hasta siempre,

Graciela Sabini

Tres etapas en la ruta del tabaco

Alberto Viola Alles.*

*“El que solo de medicina sabe, ni de medicina sabe”
Hipócrates.*

RESUMEN

Se estudia, desde una perspectiva histórica, al tabaco y su ruta de expansión a nivel mundial. Dicha ruta se da, aunque no en forma lineal, en tres etapas. La primera se inicia en el continente americano, teniendo a la zona andina como punto de partida, para luego llegar y ser incorporado por otras tribus y civilizaciones. El descubrimiento de América es también el del tabaco y el comienzo de la segunda etapa: la europeización. La tripulación de Colón lo introduce en España. Sus pretendidas virtudes curativas y el propio placer de su consumo le abren camino para su penetración en Portugal, Francia e Inglaterra. Es Jean Nicot quien lo populariza en la corte de Catalina de Medici. Aceptado en Europa y merced al impulso colonizador y mercantilista de las principales potencias se inicia la tercera etapa, la de la globalización del cultivo y del consumo. En este periodo se destaca la importancia adquirida por el tabaco al impactar en varios procesos sociales en América: sublevaciones y corrientes independentistas; por ser potenciador de procesos industrializadores; y por generar polémicas campañas anti tabáquicas.

Palabra clave: Tabaquismo

SUMMARY

It is studied, from a historical perspective, tobacco and its route of expansion worldwide. This route is given, although not in a linear way, in three stages. The first begins in the American continent, taking the Andean zone as a starting point, then arriving and being incorporated by other tribes and civilizations. The discovery of America is also that of tobacco and the beginning of the second stage: Europeanization. The Columbus crew introduces him to Spain. Its pretended healing virtues and the pleasure of its consumption open the way for its penetration in Portugal, France and England. It is Jean Nicot who popularizes it in the court of Catherine de Medici. Accepted in Europe and thanks to the colonizing and mercantilist impulse of the main powers the third stage begins, that of the globalization of cultivation and consumption. In this period the importance acquired by the to-

bacco is emphasized when impacting in several social processes in America: uprisings and pro-independence currents; for being an industrial process enhancer; and for generating controversial anti-tobacco campaigns.

Keyword: Tobacco Use Disorder

RESUMO

É estudado, a partir de uma perspectiva histórica, o tabaco e sua rota de expansão em todo o mundo. Esta rota é dada, embora não de forma linear, em três etapas. A primeira começa no continente americano, tomando a zona andina como ponto de partida, chegando depois e sendo incorporada por outras tribos e civilizações. A descoberta da América é também a do tabaco e o começo do segundo estágio: a europeização. A tripulação de Colombo o apresenta à Espanha. Suas pretendidas virtudes curativas e o prazer de seu consumo abrem caminho para sua penetração em Portugal, França e Inglaterra. É Jean Nicot que o populariza na corte de Catarina de Médici. Aceita na Europa e graças ao impulso colonizador e mercantilista das principais potências inicia-se a terceira etapa, a da globalização do cultivo e do consumo. Neste período, a importância adquirida pelo tabaco é enfatizada ao impactar em vários processos sociais na América: revoltas e correntes pró-independência; por ser um potenciador de processos industriais; e para gerar campanhas antitabagismo controversas.

Palavra chave: Tabagismo

INTRODUCCION

Los últimos 40 o 50 años han sido escenario, a nivel mundial, de una permanente lucha contra el hábito de fumar tabaco, tanto por su efecto devastador sobre la salud del propio fumador, como también por el impacto económico a nivel de toda la sociedad. En este sentido nuestro país ha adoptado, desde hace largos años, una posición de avanzada con medidas antitabáquicas, las que culminan con la ley N° 18.256 de 2008.

* Ex Prof Agdo Oncología Clínica

Pocas veces los interesados en el tema escapan a la problemática tanto social como sanitaria de este verdadero flagelo –sin dudas los aspectos más trascendentes- pero casi nunca se preguntan ¿qué es el tabaco?, ¿de dónde proviene?, ¿cómo se expandió a lo largo de los continentes?, ¿por qué fue tan amplia su aceptación y de qué forma se consumía?

Trataremos de centrarnos en el estudio de esta planta, integrante de la familia de las solanáceas, desde una perspectiva orientada por datos históricos e informaciones casi anecdóticas que aporten cierta vitalidad a los conocimientos científicos sobre tabaco y tabaquismo.

LA RUTA DEL TABACO

1). EL TABACO EN AMERICA. El vasto recorrido del tabaco tiene, a lo largo de la historia, su punto de partida en el continente americano. Inicia allí lo que puede llamarse la ruta del tabaco y lo hace miles de años antes de la llegada del hombre blanco a América. Se cree sea originario de la zona del altiplano andino, lugar en donde por las características de su suelo, la condición de clima estable y un régimen de lluvias adecuado facilitaron su cultivo y posterior difusión. Sin embargo, también hay quien afirma que el origen de esta planta fue el territorio comprendido entre las cuencas de los ríos Orinoco y Amazonas.

Según testimonian restos arqueológicos, vasijas decoradas, pequeñas esculturas y pinturas muy primitivas, el tabaco se conoció en todo el continente. Su difusión se vio facilitada a través del comercio entre las distintas colectividades o aun por medio de conquistas territoriales. Llegó a las más variadas tribus y civilizaciones, está presente en las culturas Maya y Azteca, alcanza también las Antillas y Cuba, así como las planicies del actual territorio de Estados Unidos.(Fig1)



Figura 1. Vasija Maya

El uso que le daban los aborígenes a esta solanácea -conocida actualmente como *Nicotiana tabacum*- era muy variado. Los primitivos pobladores amerindios además de fumarlo lo masticaban, lo aspiraban por la nariz bajo forma de polvo, preparaban infusiones, macerados y ungüentos de uso medicinal e incluso sirvió de alimento. El tabaco también satisfacía al grupo humano al formar parte de su mitología y de su magia, de su medicina, de ceremonias tribales y aun de reuniones políticas. A su vez el humo desprendido de la combustión de la planta tuvo gran significación en sus celebraciones, considerado el vehículo de contacto con los espíritus ancestrales. Queda claro, y es un rasgo definitorio, que en esta etapa el tabaco no era, para las poblaciones indígenas, un elemento de valor económico. Categoría que adquirirá recién en el siglo XVI con el desarrollo del comercio internacional.

2).EUROPEIZACIÓN DEL TABACO. La segunda etapa de esta ruta conduce hacia la europeización. Está marcada por el contacto de los conquistadores españoles con la planta de tabaco que ocurrió el mismo día de la llegada de Cristóbal Colón en Octubre de 1492 a la isla Guanahaní o San Salvador. Allí le fueron obsequiadas por parte de los indios tainos unas hojas secas en formas de rollo que según relata Colón en su diario de viaje “... *deben ser muy apreciadas entre ellos...*” seguramente se puede inferir que eran hojas de tabaco. (fig.2)



Figura 2. Españoles conociendo el tabaco

Pero el real descubrimiento del tabaco y de la forma como lo utilizaban los nativos tiene lugar en Cuba en noviembre de ese año cuando Colón envía a explorar tierra adentro a dos de sus hombres: Luis de Torres y Rodrigo de Jerez. Lo cuenta Fray Bartolomé de las Casas en su extracto del diario de viaje del

Almirante, texto en donde se refieren las impresiones de los dos exploradores“.....hallaron los dos cristianos por el camino mucha gente que atravesaba a sus pueblos, mujeres y hombres, con un tizón en la mano, hierbas para tomar sus sahumeros...”. En otra parte de la narración explica “...son unas hierbas secas metidas en una cierta hoja, seca también, a manera de mosquete hecho de papel y encendido por la una parte del, por la otra chupan o sorben con el resuello para adentro aquel humo, con el cual se adormecen las carnes y cuasi emborracha, y así diz que no sienten el cansancio. Estos mosquetes llaman ellos tabaco....”

El contacto mantenido entre españoles y aborígenes llevó a los europeos a adquirir el hábito de fumar y que se hicieran permeables, además, a las creencias de los indígenas de las virtudes mágicas y curativas del tabaco.(fig.3)



Figura 3. Españoles aprendiendo a fumar

En el marco de este incipiente sincretismo cultural, el tabaco cruza el Atlántico de la mano de la tripulación de Colón al regreso de su primer viaje. Lo hace como ofrenda a los Reyes Católicos conjuntamente con otros cultivos-mango, papaya, maíz, cacao, mandioca y algodón- y animales exóticos, productos indios envueltos todos ellos en una exagerada aureola de fantasía.

El tabaco se encuentra con una Europa saliendo del feudalismo, con fuerte presencia de una iglesia represiva y una sociedad primitiva e iletrada, campo fértil para generar intensas polémicas de índole religiosa, moral, científica y social, precipitando, en ese contexto de ignorancia y desinformación, el enfrentamiento entre grupos de partidarios y de opositores al consumo del tabaco.

A tal punto se dieron los enfrentamientos que el propio Rodrigo de Jerez paga tributo al cultivar la planta en su jardín y consumirla en forma ostentosa. Despierta con esa actitud sentimientos de curiosidad y envidia. Un tribunal de la inquisición lo condenó

por denuncias de brujería, pues “solo un ser satánico podía exhalar humo desde su interior”. Su prisión adquirió tanta notoriedad que Jerez resultó, en último término, el primer propagandista tabacalero.

El tabaco se expande rápidamente por Europa, inicialmente en el entorno de las cortes reales, sus séquito y las clases altas. Fue Jean Nicot de Villemain embajador de Francia en Portugal, quien descubre en 1560 en la Farmacia Real de Lisboa una planta de las Indias, el tabaco, que se decía sanaba distintas enfermedades. Teniendo en cuenta sus virtudes curativas envía a Francia para la reina Catalina de Médici polvo de tabaco con miras a tratar las migrañas que la aquejaban. Su aplicación fue tan exitosa, que tales resultados aumentaron aún más la fama del tabaco. (fig.4)



Figura 4. Catalina de Médici recibe el tabaco

Inglaterra no es ajena a la penetración del tabaco. En 1565, el navegante Walter Raleigh arriba a Virginia en las costas orientales de Norte América, zona de cultivo de tabaco. En ese territorio comenzó con grandes plantaciones, lo que permitió su introducción masiva en Inglaterra en tiempos de Isabel I. Rápidamente se populariza su uso, siendo éste un signo de distinción social. A tal punto llegó el prestigio de quienes fumaban que existieron “maestros de fumar”



Figura 5. W. Raleigh fumando en pipa

que daban clases de elegancia y estilo en el consumo del tabaco, que en Inglaterra se hacía mayoritariamente en pipa, costumbre copiada a los indígenas americanos que así lo utilizaban.(fig.5)

Finalmente Italia y Rusia pasan a ser grandes consumidoras de tabaco, de forma que ahora toda Europa participa, tempranamente, del uso del tabaco a menos de cien años de su introducción en el continente.

3).GLOBALIZACION DEL TABACO. En base a su fama de estimulante ante grandes esfuerzos, a pretendidas propiedades terapéuticas y al placer generado al fumar o al aspirarlo es que se llega al arraigo definitivo del tabaco en la sociedad europea. Acompaña y a veces condiciona los procesos de expansión colonial, se adapta en distintas épocas a las modas de su consumo, genera una fuerte corriente comercial, estimula adelantos tecnológicos en la industrialización y producción de cigarros y cigarrillos, e incorpora nuevas modalidades promocionales para aumentar el número de consumidores, mientras que por el contrario sus efectos deletéreos sobre la salud se conocen con adecuada base científica muy tardíamente.

El avance colonizador de las potencias europeas es sin dudas la base fundamental del desarrollo comercial y económico de esos países. De ese impulso participan, en especial, España, Inglaterra y Portugal a lo largo de los siglos XVI y XVII. Su poderío marítimo les permite llegar a todos los confines del mundo y con sus expedicionarios viaja siempre el tabaco.

Portugal se abastece de las plantaciones de Salvador de Bahía llevando el tabaco a la costa atlántica de África y las Indias Orientales; Inglaterra lo hace hacia la India y lo expande en América del Norte. (Fig.6)



España se asienta en México, las islas del caribe,

Cuba y Filipinas. También los navegantes genoveses y venecianos comienzan la comercialización del tabaco en toda la cuenca mediterránea, llegando hasta Turquía y Persia. Por el norte del continente se completa el entramado o sistema del tabaco, ya que los exploradores rusos desde Siberia alcanzan Mongolia y el norte de China. La colonización va de la mano de la apropiación de tierras, riquezas y recursos, e impone nuevas pautas culturales, intereses económicos y creencias religiosas. Fenómeno de verdadera aculturación en el que el tabaco es partícipe y factor multiplicador al extenderse las áreas de cultivo y acceder al consumo una población más numerosa, los recién colonizados. Es así que esta rama productiva se convierte en una actividad comercialmente trascendente para la economía mundial.

Tres aspectos, entre muchos otros, interesan destacar dentro de la etapa de globalización del tabaco: su influencia en las políticas coloniales, el impulso a los procesos de industrialización, y las interesantes campañas anti tabaco en reacción a su arraigada presencia en la sociedad.

a).El tabaco en las políticas coloniales. Los intereses que se mueven en torno al tabaco lo precipitan como actor principal de acontecimientos político-sociales en las colonias americanas. Solo se mencionarán algunos episodios acaecidos en las áreas de influencia española e inglesa. Su comercialización comienza en el siglo XVI en la Habana, principal puerto de entrada al Nuevo Mundo. A iniciativa de los esclavos negros se efectiviza la venta del producto a los marineros de las flotas que arribaban a Cuba, generando con esas transacciones grandes ganancias a traficantes y especuladores. Rápidamente dicho comercio informal alertó al Fisco español que ávido de recaudación emite un decreto en 1717 por el cual el gobierno "...se reserva el derecho a comprar el tabaco que quisiera, con sujeción a una tarifa dictada por el mismo....". El descontento y rechazo provocado por el decreto, tanto entre productores (conocidos como veganos) como entre los comerciantes son de tal magnitud como para promover tres sublevaciones consecutivas. En la última de ellas, la Capitanía General ordena ejecutar y colgar a los apresados como escarmiento público. Años más tarde el tabaco aparece nuevamente como personaje y abre otro conflicto, éste de carácter social y de larga duración. Ahora por la posesión y explotación de la tierra, en el que participan distintos grupos de colonizadores españoles. Se enfrentan los grandes hacendados, volcados al cultivo de la caña de azúcar con explotación extensiva de la tierra, a los pequeños productores de tabaco, familias pobres, asentadas en las márgenes de los ríos y cuyas propiedades eran consideradas habidas

con dudosos derechos, por parte de los dueños de los fundos. Frente a la tozudez negativa de los veganos a vender sus tierras... *la autoridad se interpone protectivamente...* "para evitar males públicos y fundamentalmente para preservar el interés económico de la producción del tabaco

A comienzo de 1660, en pleno auge del mercantilismo se producen severos choques entre la corona inglesa y los colonos americanos organizados en torno a la producción agrícola fundamentalmente tabacalera. Virginia y Maryland comercian exitosamente el tabaco, el que en pocos años pasa a ser el principal recurso económico de las colonias inglesas, siendo considerado el oro inglés de América. Este próspero negocio les confiere a los estados productores autosuficiencia económica e incluso autonomía política, y con ello se convierten en amenaza para los intereses de la corona. Dicho riesgo determina la inmediata reacción de la metrópolis tendiente a quebrar el eje del comercio colonial. Recurre a medidas restrictivas, derogando anteriores ventajas conferidas por las llamadas "*Cartas de Derechos*" y a su vez promulgando nuevas "*Actas de Comercio y Navegación*" imponiendo que el comercio colonial debía efectuarse exclusivamente en buques ingleses, que productos como el tabaco, algodón y azúcar obligatoriamente debían exportarse a Inglaterra y además se gravaba la producción del tabaco-un chelín de impuesto por cada libra de tabaco comercializado-. Son los reclamos frente a estas medidas de corte leonino que afectaron al ya poderoso sector agrícola los que, años más tarde, impulsarán, entre otras causas, el levantamiento e independencia de las colonias del tutelaje de Inglaterra.

b). Industrialización del tabaco. El alto valor comercial del tabaco, el mercado internacional cada vez más demandante y el creciente número de consumidores constituyeron los impulsos esenciales para estimular la producción a gran escala y con criterio industrial tanto de rapé como de puros y cigarrillos. Hay dos momentos o mojonos que marcan el proceso de industrialización del tabaco.

El primero fue la instalación de La Real Fábrica de Tabacos de Sevilla en 1636, que al amparo del monopolio comercial impuesto por la Real Hacienda española, comienza la producción artesanal de polvo de tabaco y tiempo más tarde amplía su producción incorporando la fabricación manual de cigarrillos puros hechos con hojas provenientes de ultramar. Pasa a ser uno de los más importantes centros fabriles de Europa, con una plantilla más de 700 cigarreros, cifra desusada para la época. La producción de La Real Fábrica contribuyó al despegue económico y a la riqueza de la capital andaluza, reflejada en el esplendor de sus

palacios y mansiones.(fig.7)



Figura 7. Pórtico de la Real Fábrica de Tabaco

El segundo mojón en el desarrollo industrializador del tabaco se produce casi a fines del siglo XIX. En ese momento, si bien generalizada la costumbre de fumar, el cigarrillo era artículo de lujo y de alto precio en el que incidía el engorroso proceso de fabricación manual. Hacia 1881 James Buchanan Duke, empresario tabacalero de Richmond le adquiere los derechos a un joven universitario, James Bonsack, del uso de una máquina automática ensambladora de cigarrillos por él inventada. Con la nueva máquina se pasa de una elaboración anual de 10.000.000 de cigarrillos a casi 750.000.000, convirtiéndose Buchanan en el mayor fabricante de cigarrillos del mundo. Siguiendo las leyes del mercado esta automatización redujo el precio de los paquetes y simultáneamente disparó, aún más, el consumo.(fig.8)



Figura 8. Fábrica tabacalera de Richmond

c). Campañas anti tabáquicas. Así como el tabaco fue aceptado rápidamente a lo ancho del mundo al penetrar en todos los estratos sociales, también tuvo que enfrentar a duros detractores que con variados argumentos, religiosos, morales, filosóficos y casi siempre con escasas bases sanitarias, inician intensas campañas antitabáquicas, algunas de gran crueldad. Resulta imposible hacer referencia a todas ellas, solo mencionaremos las menos conocidas o que posean matices destacables.

En 1590 el Papa Urbano VII establece el primer

edicto con el que se prohibía el consumo de tabaco, en cualquiera de sus modalidades, frente a las entradas de las iglesias o en su interior ya que los religiosos solían aspirar rapé mientras celebraban misa y les culpó de "... usar una sustancia tan degradante para el alma como para el cuerpo..." A los transgresores se les castigaría con la excomunión. Este edicto fue derogado recién en 1724, obviamente por un Papa fumador.

Un conjunto de médicos ingleses en 1603, elevan ante el rey protesta por el uso del tabaco sin prescripción médica. El monarca Jaime I redactó en forma inmediata un manifiesto de prohibición de fumar "...cuyo humo negro y apesoso evoca el horror del infierno..." Comienza así a pesar la opinión médica frente al consumo del tabaco.

En oriente también se toman medidas. En China en 1612 se consideró ilegal el cultivo y el consumo del tabaco. La medida sancionatoria por no respetar la ordenanza era tan severa como que llegaba a la decapitación.

No menos drásticas fueron las autoridades religiosas turcas. En 1633 proscriben en todo el Imperio Otomano el tabaco, pero también al alcohol y el café. Miles de personas fueron ejecutadas por consumir esas sustancias ilegales.

En Francia, al igual que en Inglaterra 30 años antes, Luis XIII en 1635 limita la venta de tabaco exclusivamente a las boticas y bajo estricta prescripción médica. Nuevamente en esta determinación prima la postura de la colectividad médica.

España no escapa a medidas anti tabáquicas. Un bando de Felipe III de fines del siglo XVI advertía que *"Alguaciles de la justicia impondrán cepo o picota a todo aquel campesino, menesteroso o caballero que fuese sorprendido inhalando o expeliendo humos producidos por la planta conocida como nicotiana tabacum proveniente de las Indias Occidentales"*. Años antes ya advertía el médico Francisco Hernández en su libro *Historia Natural de la Nueva España*. "...los que recurren al auxilio del tabaco con más frecuencia de lo que conviene se ponen descoloridos, con la lengua sucia y la garganta palpitante, sufren ardor del hígado y mueren al fin por caquexia e hidropesía, más los que lo usan moderadamente suelen liberarse de muchas otras molestias..."(fig.9)

Mucho más próximo a nuestros tiempos, la lucha contra el tabaco discurre centrada en preceptos morales. En 1899 los miembros de la *"Unión de Temperanza de Mujeres Cristianas"* fundan la *"Liga Anti Cigarrillo de América"* que sostenía "...que el consumo de cigarrillos podía conducir a otros vicios así como a comportamientos inmorales, particularmente en mujeres jóvenes..." Esta organización, con gran influencia dentro de la sociedad norteamericana logra la promulgación de varias leyes antitabáquicas. Leyes que



Figura 9. Bando de Felipe II

tuvieron sus mayores detractores en los movimientos feministas que enarbolan, lamentablemente, al cigarrillo como símbolo de la conquista de mayores libertades.

La lucha contra el tabaco también adquiere ribetes político-filosóficos. A comienzos de los años 30 la dirigencia del partido Nacional Socialista alemán condenó abiertamente el acto de fumar. En su campaña anti tabaco limitó la ración de cigarrillos en el ejército, aumentó los impuestos al tabaco, prohibió fumar en el transporte público, restringió la publicidad y estimuló la educación sanitaria. Además propició la investigación sobre los efectos del tabaco en la salud de la población. En este sentido el Dr. Franz H. Muller, aplicando la metodología epidemiológica de caso control, alerta por primera vez, en su publicación de 1939, la mayor incidencia del cáncer de pulmón entre los fumadores; trabajo que antecede al conocido reporte de R.Doll y A.B. Hill de 1950 en *British Medical Journal: Smoking and carcinoma of the lung*.

Es interesante destacar que el tabaco participa de las políticas reproductivas del nazismo. Se preconizaba que las mujeres que fumaban padecían envejecimiento prematuro y una alta tasa de abortos espontáneos, siendo por eso inadecuadas para su función de madre en una familia aria.(fig.10)

En estos tiempos y llegando casi al fin de la ruta del tabaco vemos, con una perspectiva global, que la gran paradoja de la planta del tabaco consiste en que salió de América adornada por sus virtudes sanadoras, que se expande como hábito placentero, que es motor del comercio internacional y que siglos después regresa en forma de epidemia. Epidemia responsable de la muerte de millones de personas, lo que llevó a la OMS a definir al tabaco como la principal causa en el mundo de muerte evitable, siendo aun más dramático que el mayor impacto de muertes



"Él no consume el cigarro, sino que el cigarro a él. Firma: el fumador compulsivo".

Figura 10. Publicidad antitabáquica

se produce en las poblaciones de los países emergentes.

BIBLIOGRAFIA

1. Uruguay. Poder Legislativo. Ley N° 18.256. 6 de marzo de 2008. Medidas relacionadas con la reducción de la demanda de tabaco.
2. Mackay J, Eriksen M, Shafey O. El atlas del tabaco. 2ª ed. Atlante: ACS, 2006. 128 p.
3. Rubio Monteverde H, Rubio Magaña A. Breves comentarios sobre la historia del tabaco y el tabaquismo. Rev Inst Nal Enf Resp Mex. 2006; 19(4); 297-300.
4. De Micheli A, Izaguirre-Ávila R. Tabaco y tabaquismo en la historia de México y Europa. Rev Invest Clin. 2005; 57(4); 608-613.
5. Domenech J. Historia del tabaco, universalidad de sus industrias y comercio. Buenos Aires: Aniceto López, 1940.
6. Hernández F. Historia natural de la Nueva España. UNAM; 1959. Vol 1, 80 p.
7. Doll R, Hill A.B. Smoking and carcinoma of the lung. Preliminary report. BMJ. 1950; 2(4682): 739-48.
8. Proctor R.N. The anti-tobacco campaign of the Nazis: a little known aspect of public health in Germany, 1933-45. BMJ. 1966; 313(7070): 1450-53.
9. Saralegui Padrón, J. Tabaquismo y educación. Montevideo: MSP, 1977. 179 p.
10. Musé, IM. Historia de la Oncología Médica en el Uruguay. 1950-2010. Montevideo. Octubre 2010. 99 p.

Osteosarcoma de radio distal y resección-reconstrucción mediante transferencia epifisaria de peroné no vascularizado: Reporte de un caso.

Santiago Pache*, Claudio Silveri**, Nicolás Casales***,
Natalia Maciel****, Alejandro Cúneo*****.

RESUMEN:

Una paciente de sexo femenino de 14 años con un osteosarcoma de radio distal fue tratada mediante resección de los dos tercios distales del radio izquierdo y reconstrucción mediante transferencia de autoinjerto de peroné contralateral epifisario no vascularizado. Al año de evolución mostró un autoinjerto consolidado asociado a una luxación de la articulación peroneo-carpiana. Se realizó una artrodesis peroneo-carpo-metacarpiana con doble placa, la cual mostró una evolución sintomática y funcional satisfactoria. El uso del autoinjerto libre de peroné no vascularizado es otra opción válida y satisfactoria en el arsenal terapéutico del ortopedista en este tipo de lesiones.

Palabras clave: Radio distal, osteosarcoma, resección reconstrucción, peroné libre, reconstrucción miembro.

ABSTRACT:

A 14 years old female patient with a distal radius osteosarcoma was managed with resection of the distal two thirds of the left radius, and reconstructed with a non-vascularized epiphyseal fibular transfer. After one year of follow-up she showed a well consolidated autograft associated with a dislocation of the fibular-carpal joint. A fibular-carpal-metacarpal arthrodesis was performed with double plate osteosynthesis, and showed a satisfactory symptomatic and functional progression. The use of a free non-vascularized fibular autograft is another option for the management of these type of lesions for the orthopaedic surgeon.

Keywords: Distal radius, osteosarcoma, resection reconstruction, free fibula, limb reconstruction.

RESUMO:

Um paciente fêmea dos anos de idade 14 com um osteosarcoma de rádio longe do ponto de origem foi tratado pelo Resection dos dois terços do raio esquerdo e da reconstrução pela transferência do autograft epifisário contralateral não-vascularizado do fíbula. O ano de evolução mostrou um auto-enxerto consolidado associado com uma deslocação da junção peroneal-Appian. Uma fusão peroneal-Carpus-metacarpal foi executada com chapa dobro, que mostrou uma evolução sintomático e funcional satisfatória. O uso do autoenxerto livre de fíbula não vascularizada é outra opção válida e satisfatória no arsenal terapêutico do ortopedista neste tipo de lesão.

INTRODUCCIÓN

El objetivo principal en la cirugía de tumores musculoesqueléticos es la preservación de la vida, seguida por la funcionalidad y por último la estética. La amputación del miembro superior se acompaña de discapacidad física significativa, además de potenciales consecuencias psicológicas para el paciente. En los tumores de los miembros, la tendencia actual es la conservación del mismo luego de la resección tumoral con márgenes adecuados.(1) Estas resecciones dejan grandes defectos óseos y de partes blandas sobretodo en el contexto de tumores malignos del miembro superior. Existen varias técnicas de reconstrucción para defectos articulares y diafisarios ya sea biológicas como aloinjerto, autoinjerto de hueso congelado con nitrógeno líquido, protésicas, combi-

*: Médico Residente de Traumatología y Ortopedia. **: Prof. Adj. Clínica de Traumatología y Ortopedia Pediátrica. CHPR. ***: Prof. Adj. Clínica de Traumatología y Ortopedia. INOT. ****: Médico. Depto. Anatomía Patológica. CHPR. *****: Profesor. Clínica de Traumatología y Ortopedia Pediátrica. CHPR.

Hospital Pediátrico Pereira Rosell. Montevideo, Uruguay. (2018).
Universidad de la República (UDELAR).

Autor responsable: Dr. Santiago Pache. E-mail: santiagopache@hotmail.com Tel: (+598) 95573774

naciones de ambos tipos, o la transferencia de peroné vascularizado o no. En el presente caso mostramos el caso de una paciente de 14 años con un osteosarcoma de radio distal el cual se realiza un tratamiento mediante resección y reconstrucción con una transferencia de autoinjerto de peroné epifisario no vascularizado.(1-3)

CASO

Paciente de sexo femenino (RC) de 14 años sin antecedentes personales a destacar. Se presenta en un centro asistencial por traumatismo de puño derecho, al caer de su altura con dolor e impotencia funcional. Niega síntomas previos. Al examen presenta tumefacción de puño izquierdo con impotencia funcional. Examen neurovascular normal. Se le realiza una radiografía la cual se destaca una lesión ósea osteocondensante, agresiva, del tercio distal del radio, con áreas líticas, compromiso cortical, gran reacción perióstica interrumpida y componente de partes blandas. (**Figura 1**). Se recibe en nuestro centro y se le realiza RNM y TAC, las cuales destacan un extenso proceso de sustitución ósea de tercio medio y distal de radio, que respeta el cúbito y estructuras NV. (**Figura 2 a-c**). Con planteo clínico-imagenológico de osteosarcoma convencional, se destaca resto de paraclínica y estudios de imagen sin compromiso a distancia. Se realiza una biopsia incisional en región dorsal de la muñeca, en la que se observa una proliferación mesenquimática maligna con celularidad variable, marcado pleomorfismonucleocelular y extensa producción de osteide. Diagnóstico anatomopatológico: osteosarcoma convencional. (**Figura 3 a-c**). En presencia de un osteosarcoma convencional de radio distal, sin metástasis a distancia, se realiza plan de quimioterapia neoadyuvante base de doxorubicina y cisplatino, según el protocolo de nuestro servicio. Se planifica cirugía conservadora del miembro. Con el consentimiento informado de la madre, se realiza la resección de los dos tercios distales de radio, mediante abordaje dorsal, con márgenes amplios, que incluye sector cutáneo biopsiado. (**Figura4**). Se



Figura 1: Radiografía de antebrazo. Osteosarcoma de radio izquierdo.

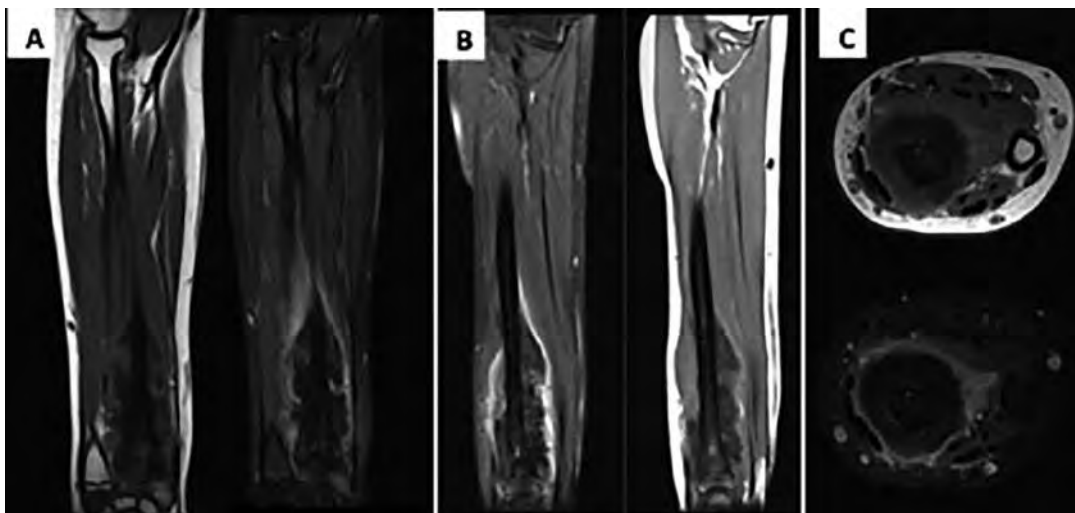


Figura 2: RNM antebrazo izquierdo con secuencias T1 y DP FS y secuencias T1 FS con gadolinio. A: Plano coronal. B: Plano Sagital. C: Plano Axial. Se visualiza tumoración ósea de 10,6 x 4 x 3,7 cm, que compromete la fisura y epífisis distal del radio. Infiltrado medular, cortical y extenso compromiso de partes blandas.

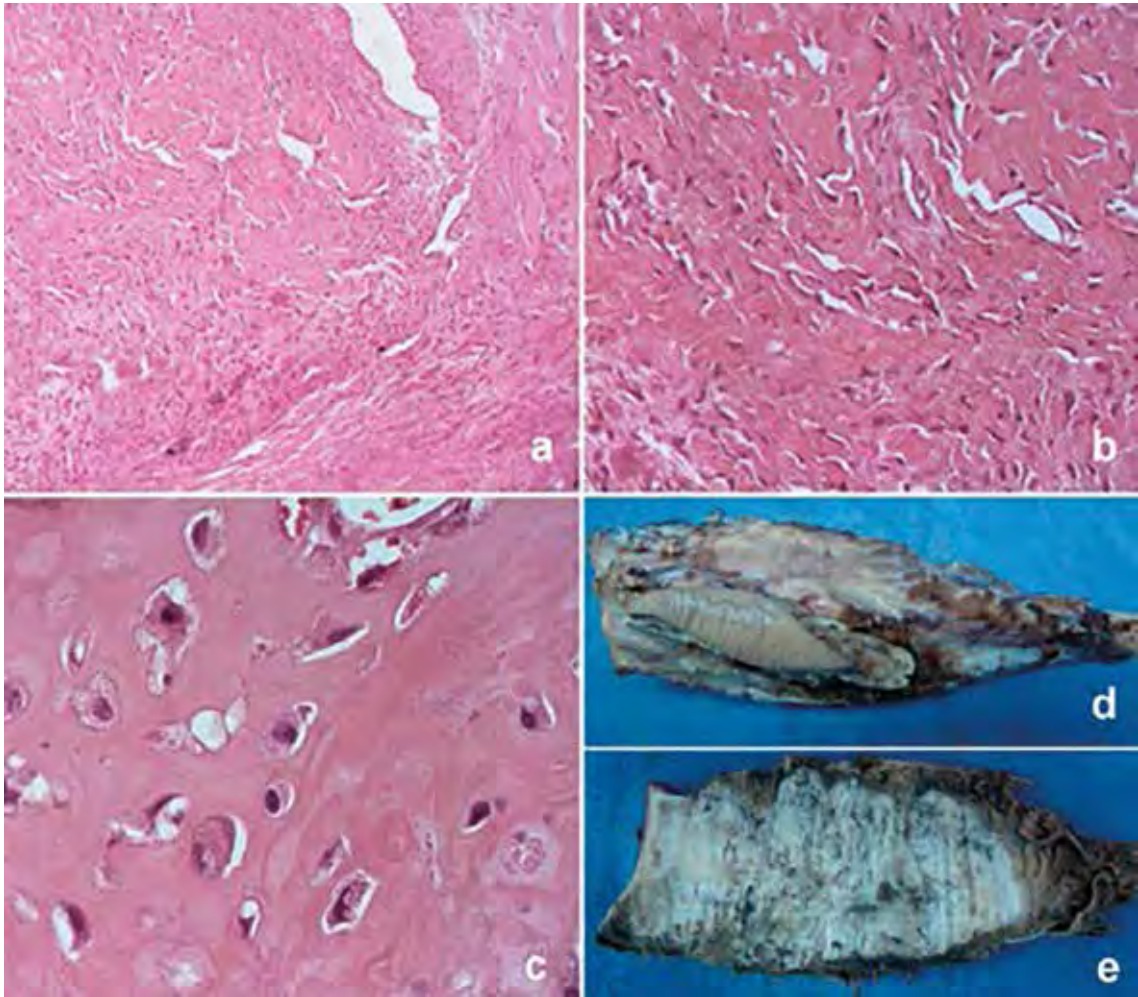


Figura 3: A) Foto histológica. Osteosarcoma convencional con celularidad variable y abundante osteoide. HE 10x. B) Foto histológica. Se observa estroma osteoide y fibrocolagénico. HE 200x. C) Foto histológica. Las células tumorales se ubican en espacios tipo lagunas, rodeadas de osteoide; presentan citoplasma amplio y granular. Los núcleos son de tamaño variable, de pequeños e hiper cromáticos a vesiculosos y con nucléolo prominente. HE 400x. D) Foto macroscópica de la pieza de resección. Extremo distal del radio de 16,5 cm de longitud con losange de piel de 5,5 cm, donde se observa cicatriz de biopsia que mide 2,2 cm. E) Foto macroscópica de la superficie de corte. Tumoración predominantemente sólida, blanquecina y mineralizada. Se observan bordes infiltrantes que comprometen las partes blandas inmediatamente adyacentes al tumor.

realiza transferencia de peroné no vascularizado contralateral, obteniendo los dos tercios proximales de dicho hueso, disecando previamente el nervio ciático poplíteo externo. Se repara el ligamento colateral lateral y el tendón del bíceps femoral con anclas a la tibia. El injerto se coloca en el lecho radial y se reconstruye la articulación peroneo-carpiana mediante dos anclas en epífisis de peroné, y la articulación peroneo-cubital mediante un kw. Se estabiliza la interfase radio-peronea con una placa bloqueada. (**Figura 5**). De la pieza de resección post quimioterapia neoadyuvante se destaca: extremo distal del radio de 16,5 cm de longitud con losange de piel de 5,5 cm donde se reconoce cicatriz de biopsia de 2,2 cm. Al corte el tumor es sólido,

blanquecino y mineralizado. (**Figura 3 d-e**). Los bordes son infiltrantes y comprometen las partes blandas adyacentes al tumor. Se realiza un mapeo tumoral en el que se constata respuesta del 100% al tratamiento. En la evolución la paciente instala dolor crónico de puño con luxación de dicha articulación. Se realiza reintervención y artrodesis peroneo-carpo-metacarpiana con doble placa hacia el 2do y 3er metacarpiano. (**Figura 6**). La paciente mostró buena evolución clínico radiológica de la reconstrucción realizada y sin dolor, con un rango de movimiento aceptable para las AVD. Dos años más tarde la paciente fallece por enfermedad metastásica con compromiso pulmonar, vertebral y pelvis.

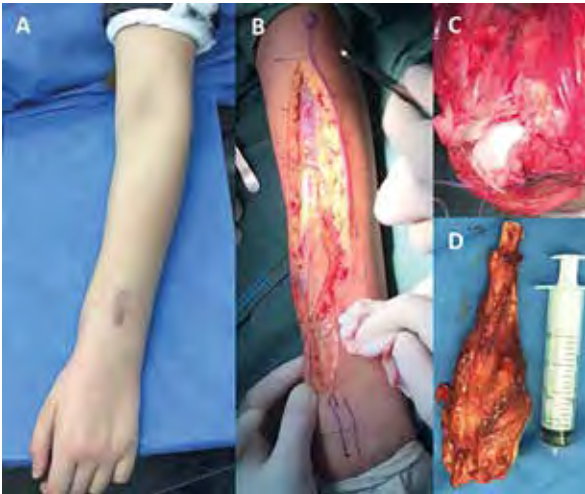


Figura 4: Antebrazo izquierdo. Vista dorsal. Resección tumoral. A) Dorso de antebrazo. Cicatriz de biopsia incisional. B) Abordaje dorsal de antebrazo. Se reseca el trayecto de biopsia desde la piel, sin ver masa tumoral. C) Articulación de la muñeca. Pastilla radial a nivel proximal y carpo a nivel distal. Se observan puntos de sutura para reparar la neo articulación peroneo-carpiana. D) Pieza de resección.

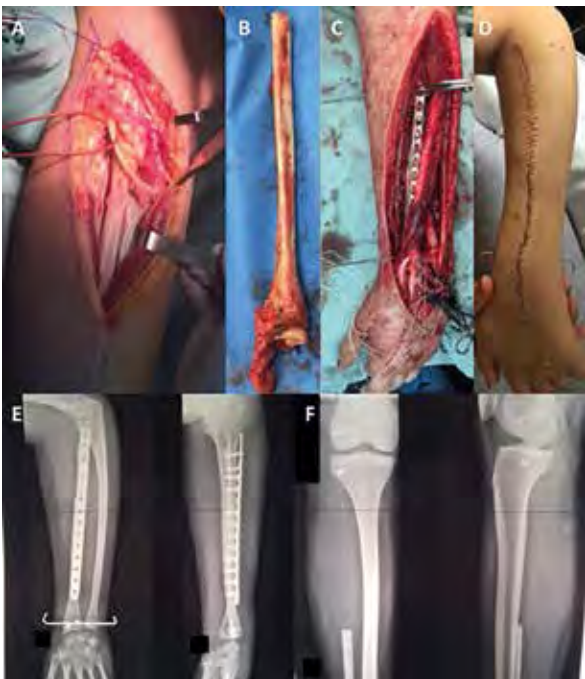


Figura 5: Reconstrucción del defecto tumoral. A) Pierna derecha. Vista Lateral. Abordaje lateral. Se protege el nervio ciático poplíteo externo (CPE). B) Obtención del injerto de peroné epifisario no vascularizado. C) Transferencia de autoinjerto al defecto de resección de antebrazo izquierdo y fijación con placa bloqueada. Se estabiliza la ARCD con un alambre de Kirschner y se repara las estructuras capsulo-ligamentarias de la muñeca. D) Cicatriz quirúrgica a las 3 semanas de postoperatorio. E) Rx antebrazo postoperatoria. F) Rx de pierna derecha. Se reparan estructuras laterales mediante anclas en fémur y en tibia.

postoperatorio. E) Rx antebrazo postoperatoria. F) Rx de pierna derecha. Se reparan estructuras laterales mediante anclas en fémur y en tibia.



Figura 6: Evolución al año. A) Autoinjerto consolidado. Luxación peroneo-carpiana a dorso. B) Artrodesis peroneo-carpo-metacarpiana con doble placa.

DISCUSIÓN

Los osteosarcomas convencionales se han clasificado históricamente dependiendo de las características de su estroma en osteoblástico (produce predominantemente osteoide y tejido óseo), condroblástico (predominantemente cartílago) y fibroblástico (fusocelular con escasa producción de matriz extracelular). Sin embargo, el valor de estas categorías es limitado, ya que no se asocian a un pronóstico específico. Por otra parte, los tumores presentan una gran variación histológica dentro del mismo caso.

El diagnóstico de osteosarcoma sólo requiere hematoxilina-eosina (HE).^(4,5) Los osteosarcomas convencionales presentan un amplio panel de inmunohistoquímica, sin embargo su perfil no es específico. Estas técnicas son útiles en tumores de alto grado en ausencia de osteoide o cuando la muestra es limitada. Por ejemplo, el CD99 es útil para descartar el sarcoma de Ewing ya que en los osteosarcomas la marcación es citoplasmática y granular mientras que en el Ewing es de membrana. Algunos osteosarcomas tienen positividad para CK lo que puede inducir a errores diagnósticos.

Desde el punto de vista genético no existen alteraciones características o específicas que definan al osteosarcoma. Las técnicas moleculares son útiles para descartar diagnósticos diferenciales. En los síndromes de Li-Fraumeni y retinoblastoma hereditario se observa un riesgo aumentado de osteosarcoma.^(4,5)

Hasta 1970, la conservación del miembro no era posible en la mayoría de los casos y se procedía a la amputación del miembro, con márgenes radicales. Gracias al avance de la quimioterapia, se ha abierto una puerta a las técnicas de conservación del miembro.(1) Actualmente, el 80% de los pacientes con tumores primarios malignos de los miembros pueden tratarse mediante resección con márgenes amplios y conservación del miembro.(6,7) Walthar fue el primero en describir el uso de peroné proximal no vascularizado como autoinjerto libre, para reconstruir los defectos de radio distal en 1911; mientras Taylor describió la transferencia con autoinjerto vascularizado en 1975, modificada por Gilbert en 1979.(8-10) De todas maneras, en términos generales, existen numerosas técnicas de reconstrucción del defecto remanente, ya sean biológicas con injerto óseo, o no biológicas mediante prótesis, o mixtas. Esto dependerá de la edad, la localización (miembro de carga o no) y el sitio de compromiso ya sea articular o puramente diafisario. Para las reconstrucciones articulares las opciones son la prótesis de reconstrucción estándar o de crecimiento, prótesis asociada a aloinjerto y la transferencia epifisaria.(1) El autoinjerto congelado con nitrógeno líquido es otra opción terapéutica novedosa con resultados funcionales y sistémicos prometedores.(11,12) Existen ventajas y desventajas de cada técnica, de todas maneras, nosotros realizamos una transferencia epifisaria de peroné no vascularizado, teniendo en cuenta a su vez la edad de la paciente de 14 años, con bajo potencial de crecimiento. El uso de injerto de peroné vascularizado o no, ha sido descrito en varias ocasiones para reconstruir grandes defectos óseos luego de resección de tumores.(7,13-16) Ventajas y desventajas se han descrito para la transferencia de injerto vascularizado o no. El potencial de crecimiento del injerto vascularizado al preservar la vascularización fiso-epifisaria, como también una consolidación más rápida y eficaz sería una de las ventajas de la transferencia vascularizada.(17) Otros estudios clínicos no han demostrado una diferencia significativa entre ambos tipos de injerto.(14) R. Schuh et cols., en una reciente publicación (2014), realiza un estudio comparativo, no randomizado, entre injerto vascularizado y no vascularizado, retrospectivo, de 53 pacientes, y con un seguimiento mínimo de 12 meses.(18) Al final del seguimiento no hubo una diferencia significativa en la tasa de consolidación primaria ($p=0,167$), pero se observó una mayor tasa de reintervención en el grupo de transferencia vascularizada, dado a problemas con la herida y vasculares (0,035).(18) En otro estudio por Krieg en 2007, se analizó retrospectivamente los resultados de la transferencia de peroné no vascularizado en 31 pacientes, con un seguimiento mínimo de 3 años, y un rango etario de

6 a 70 años. El MSTs (Musculoskeletal Tumor Society) fue de 80% para miembro superior.(19) La tasa de consolidación fue de 89%, mientras que en otro estudio previo (1997), en el que se utilizó el transporte de peroné vascularizado, la tasa de consolidación primaria fue de 76,7%.(20) Otras desventajas descritas son la extensa duración anestésico-quirúrgica, como también los requerimientos de técnicas microquirúrgicas y de una alta demanda técnica.(21) En nuestro medio se comenzó con la técnica de transferencia de peroné vascularizada en 1980, principalmente para el tratamiento de la pseudoartrosis congénita de tibia. El Prof. Dr. M. Schimchak publica una serie de 9 casos en 1989, con una tasa de consolidación del 100% de los casos.(22)

Por otra parte, distintos métodos de reconstrucción de la articulación de la muñeca se han descrito. En nuestro caso se realizó una artroplastia mediante reinserción de la cápsula y los ligamentos radiocarpianos a la cabeza del peroné, con el uso de 2 anclas. A su vez se estabilizó la articulación radio-peronea distal con 1 alambre de kirschner. Esta técnica tiene la gran ventaja de conservar una muy buena función de la muñeca, aunque presenta un riesgo no despreciable de luxación del carpo.(23) Esta complicación se presentó en nuestro paciente, en donde hubo que realizar una artrodesis peroneo-carpo-metacarpiana secundaria. Otros métodos incluyen la artrodesis primaria ya sea con la primera fila del carpo, con las dos filas del carpo o carpo-metacarpiana, con un equilibrio consiguiente entre función y estabilización.(24) Vale destacar que la mayoría de las series publicadas son casos de TCG, cuya incidencia es mayor que el osteosarcoma de radio distal, con estrategias terapéuticas distintas y defectos de resección en general de menor tamaño.(25)

Si bien sabemos que existen otras opciones terapéuticas conservadoras para reconstruir el radio distal ya mencionadas, creemos que la transferencia epifisaria de peroné autólogo es una muy buena opción, siendo vascularizada en pacientes con un potencial de crecimiento significativo. Dado a que existen pocas series publicadas sobre los resultados de cada técnica, creemos que sería necesario estudios mayores, comparativos, y con una determinada medida de resultados para valorar cuál es la opción más adecuada en cada caso.

REFERENCIAS

1. Sales de Gauzy J, Accadbled F, Aziz A, Knorr G, Darodes P. Résection-reconstruction dans les tumeurs osseuses malignes chez l'enfant. EMC - Tech Chir - Orthopédie - Traumatol. 2009;4(4):1-16.

2. Mascard E, Missenard G. WP. Les prothèses en chirurgie tumorale chez l'enfant Les tumeurs malignes de l'enfant. Monographie de la Société Française d'Orthopédie Pédiatrique Montpellier Sauramps Médical. 2004; 97-106.
3. Gitelis S, Neel MD, Wilkins RM, Rao BN, Kelly CM, Yao TK. The use of a closed expandable prosthesis for paediatric sarcomas. *Chir Organi Mov.* 2003;88:327-33.
4. Rosenberg AE, Cleton-Jansen AM, de Pinieux G, Deyrup AT, Hauben E SJ. Conventional Osteosarcoma. En: Fletcher CDM, Bridge JA, Hogendoorn PMF eds. WHO Classification of tumours of soft tissue and bone. 4th ed. 2013. p. 282-8.
5. Pawel BR SR. Malignant bone tumors. En: Parham DM, Khoury JD MM, eds. Pediatric malignancies: Pathology and imaging. New York: 2015. p. 70-102.
6. Messerschmitt PJ, Garcia RM, Abdul-Karim FW, Greenfield EM, Getty PJ. Osteosarcoma. *J Am Acad Orthop Surg.* 2009;17(8):515-27.
7. DiCaprio MR, Friedlaender GE. Malignant bone tumors: limb sparing versus amputation. *J Am Acad Orthop Surg.* 2003;11(1):25-37.
8. Walthar. M. Resection de extremite inferieure du radius pour osteosarcoma geffe de l extremite superiure du perone. *Sac Chir Par Bull Mem.* 1911;37:739-47.
9. Taylor GI, Miller GD, Ham FJ. The free vascularized bone graft. A clinical extension of microvascular techniques. *Plast Reconstr Surg.* 1975;55(5):533-44.
10. Gilbert A. Vascularized transfer of the fibular shaft. *Int J Microsurg.* 1979;1(2):100-2.
11. Igarashi K, Yamamoto N, Shirai T, Hayashi K, Nishida H, Kimura H, et al. The long-term outcome following the use of frozen autograft treated with liquid nitrogen in the management of bone and soft-tissue sarcomas. *Bone Joint J.* 2014;96-B(4):555-61.
12. Tsuchiya H, Wan SL, Sakayama K, Yamamoto N, Nishida H, Tomita K. Reconstruction using an autograft containing tumour treated by liquid nitrogen. *J Bone Joint Surg Br.* 2005;87(2):218-25.
13. Zaretski A, Amir A, Meller I, Leshem D, Kollender Y, Barnea Y, et al. Free fibula long bone reconstruction in orthopedic oncology: a surgical algorithm for reconstructive options. *Plast Reconstr Surg.* 2004;113(7):1989-2000.
14. Ghert M, Colterjohn N, Manfrini M. The use of free vascularized fibular grafts in skeletal reconstruction for bone tumors in children. *J Am Acad Orthop Surg.* 2007;15(10):577-87.
15. Belt PJ, Dickinson IC, Theile DRB. Vascularised free fibular flap in bone resection and reconstruction. *Br J Plast Surg.* 2005;58(4):425-30.
16. Petersen MM, Hovgaard D, Elberg JJ, Rechnitzer C, Daugaard S, Muhic A. Vascularized fibula grafts for reconstruction of bone defects after resection of bone sarcomas. *Sarcoma.* 2010;2010:524721.
17. Soucacos PN, Korompilias A V, Vekris MD, Zoubos A, Beris AE. The free vascularized fibular graft for bridging large skeletal defects of the upper extremity. *Microsurgery.* 2011;31(3):190-7.
18. Schuh R, Panotopoulos J, Puchner SE, Willegger M, Hobusch GM, Windhager R, et al. Vascularised or non-vascularised autologous fibular grafting for the reconstruction of a diaphyseal bone defect after resection of a musculoskeletal tumour. *Bone Joint J.* 2014; 96B(9):1258-63.
19. Krieg AH, Hefti F. Reconstruction with non-vascularised fibular grafts after resection of bone tumours. *J Bone Joint Surg Br.* 2007;89(2):215-21.
20. Hsu RW, Wood MB, Sim FH, Chao EY. Free vascularised fibular grafting for reconstruction after tumour resection. *J Bone Joint Surg Br.* 1997;79(1):36-42.
21. Hackbarth DA. Resections and reconstructions for tumors of the distal radius. *Orthop Clin North Am.* 1991;22(1):49-64.
22. Schimchak M, Motta H, Fernandez A, Irigaray A, Fossatti E. Transferencia libre vascularizada de peroné: su aplicación en ortopedia. *Acta Ortopédica Latinoam.* 1989;16:31-8.
23. Anract, P. Tomeno B. Resecciones-reconstrucciones de los tumores óseos malignos del miembro superior. EMC - Técnicas quirúrgicas en Ortop y Traumatol. 2008; 44: 1-15.
24. Tomeno B, Trevoux L. [Giant-cell tumor of the lower end of the radius treated by resection-arthrodesis. Report of 9 cases]. *Rev Chir Orthop Reparatrice Appar Mot.* 1990;76(6):420-4.
25. Saikia KC, Borgohain M, Bhuyan SK, Goswami S, Bora A, Ahmed F. Resection-reconstruction arthroplasty for giant cell tumor of distal radius. *Indian J Orthop.* 2010;44(3):327-32.

Experiencia de un Centro Oncológico en el tratamiento con Radioterapia post-operatoria de pacientes con Seminoma etapa I/II.

Alejandro Emilio Santini Blasco*, Gonzalo Andrés Vera Santis**, Sebastián Felipe Vargas Baeza**

RESUMEN

El cáncer testicular es el tumor sólido más frecuente en los hombres jóvenes, dentro de los cuales el seminoma representa más de la mitad de los casos. La mayoría de estos pacientes son diagnosticados en etapas tempranas, teniendo un buen pronóstico. El tratamiento estándar del cáncer testicular es la orquiectomía radical seguida por radioterapia. En los últimos años, han surgido algunas preguntas, especialmente en relación a la necesidad de tratamiento adyuvante y el uso de quimioterapia en lugar de radioterapia. En este estudio analizamos las distintas alternativas de tratamiento y revisamos el resultado del tratamiento estándar con radioterapia en un centro de salud del norte de Chile. Se incluyeron 100 pacientes tratados entre 2006 y 2016 y los resultados mostraron una supervivencia global de 96.5% a los 5 años, sin efectos secundarios relevantes. Aunque este estudio cubre un corto periodo de tiempo, esperamos que los resultados sean reevaluados en un periodo más largo. Lo anteriormente expuesto nos permite apoyar el uso de este tratamiento en aquellos pacientes con seminoma en estadios I y II.

Palabras claves: Seminoma; Radioterapia adyuvante; Supervivencia

ABSTRACT

Testicular cancer is the most frequent solid tumor in young men, among which seminoma represents more than half of the cases. Most of these patients are diagnosed in early stages, having usually a good prognosis. The standard treatment of testicular cancer's the radical orchiectomy followed by radiotherapy. In recent years, some questions have arisen, especially about the need of an adjuvant treatment and the use of chemotherapy instead of radiotherapy. In this study we analyzed the different treatment alternatives and

we reviewed the results of the standard radiotherapy treatment in a health center in northern Chile. It included 100 patients treated between 2006 and 2016 and the results showed a global survival at 5 years of 96.5% and no relevant side effects. Although this study covers a short period of time, the results are expected to be reevaluated in a longer period. The exposed above allowed us to support the use of this treatment in those patients with seminoma on stages I and II.

Key Words: Seminoma; Radiotherapy, Adjuvant; Survival

RESUMO

O câncer de testículo é o tumor sólido mais frequente em homens jovens, dentre os quais o seminoma representa mais da metade dos casos. A maioria desses pacientes é diagnosticada nos estágios iniciais, com bom prognóstico. O tratamento padrão do câncer testicular é a orquiectomia radical seguida de radioterapia. Nos últimos anos, algumas questões surgiram, principalmente em relação à necessidade de tratamento adjuvante e ao uso de quimioterapia em vez de radioterapia. Neste estudo, analisamos as diferentes alternativas de tratamento e revisamos o resultado do tratamento padrão com radioterapia em um centro de saúde no norte do Chile. Foram incluídos 100 pacientes tratados entre 2006 e 2016 e os resultados mostraram uma sobrevida global de 96,5% em 5 anos, sem efeitos colaterais relevantes. Embora este estudo cubra um curto período de tempo, esperamos que os resultados sejam reavaliados por um período mais longo. O precedente nos permite apoiar o uso deste tratamento em pacientes com estágio seminoma I e II.

Palabras claves: Seminoma, Radioterapia Adyuvante; Sobrevivência

*Jefe de Radioterapia Centro Oncológico Antofagasta. Docente de Universidad de Antofagasta. Antofagasta. Chile

**Interno VII año de Medicina. Universidad de Antofagasta. Antofagasta. Chile

Autor correspondiente: Alejandro Santini Blasco; dirección: Los Pumas 10255, Centro Oncológico Antofagasta, Antofagasta, Chile; correo electrónico: alejandro.santini@gmail.com

INTRODUCCIÓN

El cáncer de testículo es el tumor sólido más frecuente en hombres de 15 a 40 años en el mundo, en Chile y también en Uruguay¹. Según los últimos datos aportados por el Registro Nacional de Cáncer, de Uruguay se registran aproximadamente 100 casos al año con una tasa ajustada de 6,1/100 mil.

En Chile la incidencia es del 7,9/100 mil, más elevada que la incidencia mundial, con importantes variaciones geográficas significativas, siendo en el norte de este país donde la incidencia es más elevada⁶. En Uruguay existe también una importante diferencia geográfica con departamentos como Montevideo, Rocha y Lavalleja con incidencias mayores a 8/100 mil y otros como Rivera, Tacuarembó y Durazno con cifras en el torno de 2,5/100 mil¹.

A nivel mundial se ha registrado un aumento de la prevalencia, con un incremento anual del 2% en los últimos 40 años^{2,3}. El seminoma representa aproximadamente el 60% de los tumores germinales testiculares^{4,5} y generalmente se presenta como un tumor, o aumento de volumen testicular asintomático. En aproximadamente el 90% de los casos el diagnóstico se hace en etapa localizada (etapa I), con tumores T1 o T2, y es, afortunadamente, una neoplasia de muy buen pronóstico y altamente curable, por lo que los diferentes tratamientos deben ser evaluados a muy largo plazo. La etapificación actual del cáncer de testículo se desarrolla en la Tabla 1 y 2.

En el norte de Chile, el Centro Oncológico de Antofagasta (COA) es el único centro de referencia oncológica para la Macrozona Norte, recibiendo los pacientes de las 4 regiones (Arica y Parinacota, Tarapacá, Antofagasta y Atacama, con una población aproximada de 1,5 millones de personas), por lo que casi la totalidad de los pacientes con seminoma del norte de nuestro país son derivados y tratados en este centro asistencial.

Habitualmente los pacientes consultan por aumento de volumen testicular, y el médico solicita una ecotomografía testicular que permite una aproximación etiológica, y en caso de tratarse de una masa testicular sólida con sospecha de neoplasia, es seguida de estudio de marcadores tumorales (alfafetoproteína, gonadotropina coriónica humana sub unidad beta, y lactato deshidrogenasa). El diagnóstico se hace con la orquiectomía inguinal radical, confirmándose el tipo histológico del cáncer. Posteriormente, se solicita una nueva dosificación de marcadores tumorales y se establece una correcta etapificación mediante tomografía computarizada (TC) de tórax, abdomen y pelvis (Figura 1).

En el tratamiento del seminoma en etapas tempranas, la radioterapia externa (RT) luego de la

orquiectomía ha sido el tratamiento de elección durante más de 30 años. Respecto a este tratamiento, en los últimos años se han establecido algunos cambios significativos vinculados a los territorios irradiados, a las técnicas empleadas y las dosis entregadas, siendo el tratamiento en este sentido, cada vez más conservador, tanto en los volúmenes blanco como en las dosis. Se ha dejado de incluir dentro de los territorios de tratamiento, los linfonodos pelvianos e inguinales y se ha bajado la dosis, estableciendo actualmente una dosis de entre 25 y 30 Gy. A pesar de que los resultados con RT han sido excelentes, con sobrevidas libres de enfermedad mayores del 90% y con seguimientos prolongados (más de 20 años) recientemente se han planteado alternativas al tratamiento con RT, ya sea, planteando la opción de un seguimiento con vigilancia activa, expectante (fundamentalmente en pacientes con muy bajo riesgo) o quimioterapia (QT) con dosis única de carboplatino⁷⁻⁹.

La decisión de la conducta terapéutica en estos pacientes, con seminoma puro en etapa I y II, ha sido tema de discusión en los últimos años, con argumentos a favor de uno y de otro, sin una posición unánime.

En el presente trabajo analizamos brevemente la literatura y revisamos la experiencia de tratamiento con RT del Centro Oncológico Antofagasta, donde el tratamiento de elección es la RT a nivel lumboaórtica.

1. MATERIALES Y MÉTODOS

Este es un estudio retrospectivo de pacientes diagnosticados de seminoma puro testicular etapa I y II confirmados histológicamente, quienes fueron referidos y luego tratados con RT en el COA, mediante un acelerador lineal con energías de entre 6 y 18 Mev y planificación mediante el sistema Eclipse 13.6, entre los años 2006 y 2016.

El seguimiento de los pacientes fue acorde a la guía clínica de cáncer testicular del Ministerio de Salud de Chile, que incluye control ambulatorio cada 3 meses los dos primeros años, luego cada 6 meses hasta los cinco años, para controlarse cada 12 meses desde el quinto al décimo año. El seguimiento incluye monitoreo de marcadores tumorales, radiografía de tórax, TC de tórax, TC de abdomen y pelvis, o ecotomografía testicular, si amerita el estudio.

Los desenlaces oncológicos primarios fueron la sobrevida libre de recurrencia (SLR), sobrevida específica de cáncer testicular (SECT), sobrevida global (SG), y sobrevida libre de tumor maligno secundario (SLMS), así como también, los efectos indeseables causados por el tratamiento. Se definió SECT como cualquier muerte secundaria a seminoma testicular

debido a la progresión metastásica o a complicaciones agudas relacionadas con el tratamiento. Para SG se definió como cualquier muerte reportada. La SLR es aquel tiempo posterior al tratamiento durante el cual, no se detectan signos de cáncer. Y finalmente, SLMS, definida como cualquier malignidad confirmada, independiente del campo de radiación.

El seguimiento a largo plazo de los efectos secundarios de interés fue la toxicidad gastrointestinal u otra reportada de acuerdo a las recomendaciones de RTOG (Tabla 3).

Todos los datos relacionados con el paciente, tumor, tratamiento y seguimiento fueron obtenidos desde registros de fichas clínicas del COA. Para los pacientes que fueron dados de alta de nuestro centro, su estado de salud actual fue obtenido mediante contacto telefónico e información del Servicio de Registro Civil e Identificación.

1.1 ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Las diferentes características de los pacientes con seminoma etapa I y II, así como el resto de variables, fueron analizadas usando el software SPSS (IBM Corp. Released 2016. IBM SPSS Statistics for Macintosh, Version 24.0. Armonk, NY: IBM Corp.). Los desenlaces oncológicos primarios, tales como la SLR, SECT, SG y SLMS, se estimaron utilizando los métodos de Kaplan-Meier. El tiempo que se demoró en producirse el evento se definió desde la fecha de finalización de la RT hasta la fecha de los desenlaces de interés.

Un paciente debutó con seminoma bilateral, por lo que el cáncer de peor pronóstico se consideró para fines estadísticos, excepto la variable de lateralidad en donde se consideraron ambos tumores.

2. RESULTADOS

En total, 100 pacientes fueron referidos al COA con el diagnóstico de seminoma, de estos pacientes, 97 recibieron RT en linfonodos lumboaórticos (LNLA), otros a nivel de LNLA e ilíacos ipsilaterales y el resto LNLA e ilíacos bilaterales. Dos pacientes además recibieron QT por cáncer recidivado. Tres del total de pacientes fueron descartados, puesto que un paciente no recibió radioterapia por presentar cáncer seminoma en etapa más avanzada, y dos pacientes porque rechazaron la RT. De los 97 pacientes incluidos en el estudio, 90 pacientes (92.7%) tenían un cáncer seminoma etapa I y 7 pacientes (7.2%) etapa II (Tabla 4).

2.1 CARACTERÍSTICAS DE LOS PACIENTES

La mediana de edad al diagnóstico fue de 37 años (rango = 18-65 años). Sólo 6 pacientes (6.2%) reportaron el antecedente de criptorquidia. 47 pa-

cientes (48.4%) presentaron seminoma en el testículo derecho, 49 pacientes (50.5%) en el lado izquierdo, y 1 (1%) paciente debutó con seminoma bilateral.

Dos pacientes recibieron radioterapia paliativa. Un paciente recibió radiación en vértebra L3 debido a compromiso lumbar cáncer testicular recidivado y refractario a QT, y otro por cáncer recidivado a nivel retroperitoneal.

2.2 TRATAMIENTO

La mayoría de los pacientes (76.3%) recibieron solo RT en los LNLA, algunos recibieron en los LNLA e ilíacos ipsilaterales (16.5%) y el resto de los pacientes (7.2%) recibieron RT en los LNLA e ilíacos bilaterales.

Los pacientes en etapa I fueron tratados con una mediana de 25,2 Gy (rango: 20-30 Gy) en una mediana de 14 fracciones (rango: 10-25), mientras que los pacientes en etapa II fueron tratados con una mediana total de dosis de 25,2 Gy (rango: 20-30 Gy) en una mediana de 14 fracciones (rango: 5-15). Casi dos tercios de los pacientes tuvo toxicidad grado 1 y 2 (50.5% y 12.4% respectivamente) que se trató de manera ambulatoria, mientras que el resto (37.1%) no presentó toxicidad durante el tratamiento ni en el seguimiento. No hubo reacciones adversas que requirieran hospitalización.

2.3 RESULTADOS

Los pacientes fueron seguidos con una mediana de 2.5 años (rango: 0.2-10.2 años). Dos pacientes presentaron enfermedad recidivada, uno de ellos a los 4 años posterior a la RT, y el otro a las 2 semanas después de la misma (Tabla 5), dando una SLR a los 5 y 10 años de 94.7% (Figura 2). Uno de ellos, con un seminoma en etapa I, presentó recaída de la enfermedad a nivel inguino-femoral a los 4 años de terminada la RT (25.2 Gy), por ello, fue tratado con 4 ciclos de QT con esquema cisplatino y etopósido. Dos años después tuvo otra recaída retroperitoneal que involucró el músculo psoas ilíaco ipsilateral, y por ello recibió RT paliativa. Finalmente, a los 9 años de seguimiento desde la RT post operatoria, se pesquiza metástasis pulmonar, por lo que recibió 3 ciclos de quimioterapia vinblastina, ifosfamida y cisplatino, y se ha mantenido libre de enfermedad hasta la fecha.

Mientras que el otro paciente con enfermedad recidivante, presentó un seminoma en etapa II, y recibió RT en LNLA. Luego de terminada la RT, se realiza TC que muestra una masa retroperitoneal de 15cm e hidroureteronefrosis ipsilateral. Se confirma recurrencia de seminoma, y es tratado con 4 ciclos de quimioterapia cisplatino, bleomicina y etopósido. En control posterior a QT, durante el seguimiento de rutina, se efectúa otra TC que evidencia persistencia de masa retroperitoneal sumado a compromiso de columna

lumbar a nivel L3, y debido a esto, el paciente recibe RT local paliativa (30 Gy) a nivel de LNLA y zona lumbar L3. Fallece a los 2 años, por cáncer seminoma avanzado.

Hasta la fecha, se registran 3 muertes de nuestra cohorte, uno debido a su seminoma avanzado, y el resto, debido a malignidad intercurrente (un paciente por cáncer real y otro por cáncer de tiroides), dando una SECT a los 5 y 10 años de 97.9% (Figura 3) y SG a los 5 años de 96.5% y a los 10 años de 82.7% (Figura 4) y una SLMS a los 5 años de 89.8% (Figura 5).

3. DISCUSIÓN

La historia natural del seminoma nos muestra una diseminación ordenada, con alta linfofilia y con recurrencia fundamentalmente a nivel de los linfonodos lumboaórticos. La mayoría de las recurrencias se dan antes de los 2 años de la orquiectomía, sin embargo, existen recurrencias más tardías, hasta 10 años de seguimiento.^{10,11}

Según las recomendaciones actuales, los pacientes con seminoma en etapa I, y luego de la orquiectomía pueden ser manejados en forma expectante, con una vigilancia estricta o pueden ser sometidos a tratamiento adyuvante con radioterapia a nivel de los linfonodos lumboaórticos o QT.

Los especialistas que están en favor de una vigilancia activa o seguimiento, argumentan que no existe diferencia en la sobrevida entre los pacientes tratados, sea con RT o QT, respecto de aquellos seguidos activamente. El rescate de estos pacientes y su curación, es muy elevada cuando la recurrencia es detectada en forma oportuna. Sin embargo, la tasa de recurrencia en pacientes solo vigilados puede ser de hasta el 15-25%, versus el 3-5% de los pacientes tratados. Por tal motivo la conducta conservadora o expectante, implica aumentar la frecuencia de los controles y, por lo tanto, el costo total invertido en estudios imagenológicos y de laboratorio para seguimiento. Esto sin duda, es una fuente de ansiedad para los pacientes que son solamente vigilados y que cada tantos meses están sometidos al estrés de esperar el resultado de dichos exámenes.^{12,13,14}

En las regiones extremas de Chile, donde el acceso a los exámenes de seguimiento con TC y marcadores tumorales, es muy dificultoso, hacen que el seguimiento activo se torne también muy difícil de implementar en forma correcta. El seguimiento implica por lo tanto un compromiso por parte de los prestadores de salud, públicos y privados, así como del paciente y su familia. Por tal motivo la conducta expectante es una conducta especial.

Existen algunos trabajos, de países donde también el acceso a un seguimiento activo adecuado es

difícil, que demuestran una diferencia estadísticamente significativa en la sobrevida total y sobrevida libre de enfermedad a 5 años, entre los pacientes tratados con RT y aquellos en seguimiento (89% vs 93%)¹⁵. Estos mismos autores describen además que el 55% de los pacientes que presentan una recurrencia fallecen como consecuencia de ella. Esto es consecuencia de que en muchas oportunidades el diagnóstico de la recurrencia se hace en forma tardía, lo que implica un deterioro de los resultados. Para poder establecer un seguimiento activo se debe contar con un acceso óptimo a la infraestructura adecuada y una muy estrecha colaboración de los pacientes.

Se han establecido factores de riesgo en los pacientes con seminoma en etapas precoces que permiten afinar el pronóstico e intentar adecuar el tratamiento a ofrecer.

Los factores de riesgo dentro de la etapa I (tamaño tumoral >4 cm y la invasión de la rete testis), implican también un aumento de la tasa de recurrencias, por lo que, para la mayoría de los autores, estos pacientes, deberían ser excluidos de un seguimiento activo.

En una reciente publicación del grupo nórdico SWENOTECA, se comprueba que el tamaño y el compromiso de la rete testis, son dos factores pronósticos independientes, con un riesgo de recurrencia de 2,9% cuando están ausentes, versus 21.7% cuando están presentes¹⁶.

Más recientemente algunos grupos han planteado un tratamiento alternativo a la clásica radioterapia sobre los linfonodos lumboaórticos, QT adyuvante en base a una dosis única de carboplatino como monodroga. Los primeros autores han reportado resultados comparables a los resultados históricos de RT. Sin embargo, aún hoy, los seguimientos con este tratamiento son demasiado cortos y, para muchos autores, detractores del tratamiento con QT, afirman que se hace difícil justificar un tratamiento sistémico para una enfermedad que tiene un patrón de recurrencia fundamentalmente regional.

Oliver y colaboradores realizaron un trabajo randomizado, en el Reino Unido, uno de los más grandes publicado y los resultados fueron analizados primero en 2005 y luego en 2011. (MRC TE19/EORTC 30982).^{9,17} En este trabajo se comparó el carboplatino monodroga por un solo ciclo, con RT externa convencional y concluyeron hay una "no inferioridad de la QT respecto a la RT".¹⁷ Otros autores han analizado y criticado estos resultados; plantean que una "no inferioridad" no significa una equivalencia clínica, dado que, para poder hacer esta afirmación, con significación estadística y con una diferencia entre las dos ramas menor al 3%, se requeriría incluir al menos 7800 pacientes.²⁰ Más aún en este trabajo todavía se tiene

un seguimiento inadecuado, en 2005 el seguimiento medio era de 4 años y en la publicación de 2011 de 6.5 años; sorprendentemente corto para un trabajo que se cerró en 2011.⁹

Otros autores han criticado también la elección del esquema de QT y la droga utilizada. El carboplatino ha demostrado ser menos eficaz que el cisplatino en pacientes con cáncer de testículo avanzado; por tal motivo, varios autores han cuestionado que una droga menos eficaz sea utilizada como adyuvante y se deje la más efectiva para el tratamiento de una eventual recaída.¹⁶ Otros autores plantean que el empleo de una sola dosis de carboplatino podría ser un tratamiento insuficiente. En este sentido tanto el Grupo español como el nórdico (SWENOTECA, antes citado) confirman que cuando hay un factor de riesgo un solo ciclo de carboplatino parecería ser insuficiente.^{17,18,19}

Por último, otros autores han demostrado que cuando se utilizan dosis subóptimas de QT (AUC<7) la sobrevida libre de enfermedad a 5 años se reduce del 96% a 92,6%.²⁰

Paralelamente, en las últimas décadas, y como se mencionó anteriormente las técnicas de RT se han ido modificando, se ha pasado de 2D a planificaciones en 3D, se ha reducido el volumen de tratamiento, manteniendo actualmente la irradiación de los linfonodos lumboaórticos, y se ha reducido también la dosis total, por lo que los efectos indeseables vinculados a este tratamiento son cada vez menores.

La RT se ha empleado por más de 4 décadas en el tratamiento adyuvante del seminoma temprano. Recientemente Serdar y cols. han publicado resultados a muy largo plazo con una tasa de recurrencia de 1% a 10 años y 2% a 15 años de seguimiento, con una sobrevida causa específica a 15 años del 99%.²¹

Dada la larga evolución y la elevada tasa de curación de los pacientes con seminoma, los efectos secundarios de los tratamientos, fundamentalmente a largo plazo, son de gran relevancia. Se han descrito casos de segundos tumores, aumento de la frecuencia de enfermedades cardiovasculares, úlcera péptica, obstrucción intestinal, nefrotoxicidad e hipogonadismo con infertilidad, como secuelas a largo plazo de la radioterapia.^{22, 23, 24}

En estos años de tratamiento con RT, la técnica se ha ido modificando, actualmente se emplean tratamientos cada vez más conservadores, tanto respecto a los volúmenes incluidos como a las dosis. Así por ejemplo en el clásico texto de Radioterapia del Profesor Gilbert Fletcher de 1980 (Tercera edición), se recomendaba un tratamiento complejo, con múltiples campos de tratamiento supra e infra-diafragmáticos y con dosis que en algunos casos superaba 4000 rads.²⁵ Hoy empleamos técnicas de 3 dimensiones

o IMRT, se incluyen solamente los linfonodos lumboaórticos y se entrega una dosis de entre 20 y 24 Gy. Como se aprecia en la Figura 6 y 7, la dosis a nivel de los órganos a riesgo, intestino, riñones es cada vez más reducida.

Varios trabajos han demostrado que con el empleo de técnicas más conservadoras de RT se logra reducir el riesgo de efectos tardíos. Travis y cols. demuestra que el riesgo de segundo tumor es menos de la mitad en pacientes que reciben RT en linfonodos lumboaórticos que en aquellos que reciben tratamiento en lumboaórticos e iliacos.²⁶ Otros autores han demostrado también que con la reducción de los volúmenes irradiados se reduce significativamente los efectos gastrointestinales agudos sin una reducción de los resultados de sobrevida a 5 años (96.1 vs 96.2 respectivamente).²¹

En una reciente publicación, Glaser y colaboradores revisan más de 33000 pacientes con seminoma en etapa I tratados en Estados Unidos desde 1998 a 2012.²⁷ Se incluyen todas las opciones de tratamiento o seguimiento actuales. En este trabajo se confirma un aumento significativo de la utilización de un seguimiento activo, un aumento también del empleo de QT y una reducción del tratamiento con RT. Concomitantemente en los pacientes tratados con radioterapia hay una paulatina reducción de la dosis solo 1,5% de los tratamientos utilizaban dosis bajas en 1998 versus el 34% en 2012.

En este trabajo se demuestra una ventaja en la sobrevida a 10 años en favor de los pacientes tratados respecto de los que se mantenían en seguimiento activo (95.0% vs 93,4%, con un $p < 0,0005$).

Durante la última década el papel de la RT adyuvante en pacientes con seminoma se ha puesto en tela de juicio dado que varios trabajos han demostrado resultados similares con seguimiento activo exclusivo o con el empleo de un ciclo de monodroga de QT en base a carboplatino.^{9,17} Sin embargo otros autores han criticado estos resultados argumentando que: "Carboplatino es demasiado y poco a la vez"²⁰, o "Porque la radioterapia es mejor que el carboplatino"¹². Hasta el momento parece que el tratamiento adyuvante es beneficioso en cuanto a la sobrevida a largo plazo respecto de la vigilancia activa. La diferencia es pequeña pero evidente. Si se opta por una vigilancia activa se debe contar un sistema de seguimiento perfectamente coordinado y con el compromiso del paciente y su familia. Respecto a las ventajas de tratamiento con RT o QT, hasta el momento no hay una diferencia significativa, por lo que cada centro debería establecer una pauta de tratamiento de acorde a sus condiciones y características.

En nuestro centro y dadas características de nuestra población, con pacientes que residen a gran-

des distancias, y donde se hace dificultoso poder mantener un seguimiento adecuado, con imágenes y laboratorio, se ha optado por mantener los pacientes en tratamiento y dentro de las herramientas actuales el tratamiento habitual es la RT. En el análisis de nuestros pacientes, si bien el seguimiento no es prolongado, se obtiene una sobrevida y sobrevida libre de enfermedad acorde a las publicaciones actuales.

4. CONCLUSIONES

El cáncer de testículo, es el tumor sólido más frecuente en el hombre joven, en el mundo y el seminoma en particular representa más de la mitad de los casos. Si bien en la mayoría de los casos el diagnóstico se hace en etapas precoces, con un tumor localizado al testículo, en T1 y T2 y es una enfermedad de buen pronóstico, siendo el tratamiento habitual la radioterapia postoperatoria, en las últimas décadas se han planteado varias controversias. Se ha discutido la pertinencia o no de un tratamiento adyuvante, algunos autores, plantean que en algunos casos una conducta expectante, y solamente un control imagenológico y bioquímico frecuente sería una conducta adecuada, sin embargo, para otros esta actitud es

riesgosa e implica un fuerte compromiso por parte del paciente y del sistema de salud. Se ha planteado también la utilización de QT en lugar de la radioterapia como tratamiento adyuvante y en este sentido no hay aún ningún trabajo con un seguimiento suficiente para poder afirmar alguna diferencia entre ambos. La radioterapia continúa siendo el tratamiento de elección en nuestro centro, y este tratamiento se ha hecho cada vez más conservador, utilizando en las últimas décadas dosis más bajas (20-25Gy) en territorios cada vez más limitados y con técnicas cada vez más conformadas.

En nuestro centro revisamos los pacientes tratados con RT durante los últimos 10 años y los resultados son similares a los descritos en la literatura, con sobrevidas totales y sobrevidas libres de recurrencia sobre el 95%. Si bien el seguimiento aun es corto, el análisis de esta cohorte de paciente en el futuro podrá brindar datos que justifiquen la conducta de tratamiento que tenemos en la actualidad.

5. CONFLICTOS DE INTERÉS

Los autores declaran no tener conflictos de interés.

6. ANEXOS

Tabla 1: Clasificación TNM del Cáncer de testículo según la American Joint Committee on Cancer (AJCC). 7° edición 2010.

TUMOR PRIMARIO			
pTx	El Tumor primario no puede evaluarse		
pT0	No hay tumor primario en el testículo (por ejemplo, cicatriz histológica e el testículo)		
pTis	Carcinoma in situ, carcinoma intratubular		
pT1	Tumor limitado al testículo o el epidídimo, sin invasión vascular o linfática, Puede invadir la albugínea pero no la vaginalis		
pT2	Tumor limitado al testículo o el epidídimo, con invasión vascular o linfática, Puede invadir la albugínea pero no la vaginalis		
pT3	Tumor invade el cordón espermático con o sin invasión linfovascular		
pT4	Tumor invade el escroto con o sin invasión linfovascular		
	La extensión del T se hace luego de la orquiectomía. Por esa razón es una clasificación patológica y lleva el prefijo "p"		
LINFONODOS REGIONALES (CLINICO)		LINFONODOS REGIONALES (PATOLÓGICO)	
Nx	No Se puede evaluar linfonodos regionales	pNX	No Se puede evaluar linfonodos regionales
N0	Sin metástasis regionales	pN0	Sin metástasis regionales
N1	Metástasis en 1 linfonodo menor de 2 cm en diámetro mayor o en múltiples linfonodos ninguna mayor de 2 cm	pN1	Metástasis en 1 linfonodo menor de 2 cm en diámetro mayor o en múltiples linfonodos ninguna mayor de 2 cm

N2	Metástasis en un Linfonodo mayor de 2 cm, pero menor de 5 cm o en múltiples linfonodos ninguno mayor de 5 cm.	pN1	Metástasis en un Linfonodo mayor de 2 cm, pero menor de 5 cm o en múltiples linfonodos ninguno mayor de 5 cm
N3	Metástasis en linfonodos mayor de 5 cm	pN2	Metástasis en linfonodos mayor de 5 cm
METÁSTASIS A DISTANCIA			
M0	Sin metástasis a distancia		
M1	Con metástasis a distancia		
M1a	Metástasis en Linfonodos no regionales o en pulmón		
M1b	Metástasis a distancia diferente de LN o pulmón		
MARCADORES TUMORALES SÉRICOS			
Sx	Marcadores tumorales no disponibles		
S0	Marcadores tumorales dentro de límites normales		
S1	LDH < 1,5 x N* hCG (mlu/ml) <5,000 AFP (ng/ml) < 1,000		
S2	LDH < 1,5 -10 x N* hCG (mlu/ml) 5,000-50,000 AFP (ng/ml) < 1,000-10,000		
S3	LDH < 1,5 -10 x N* hCG (mlu/ml) >50,000 AFP (ng/ml) >10,000		
LDH: Lactato deshidrogenasa; hCG: Gonadotropina coriónica humana; AFP: Alfa feto proteína *N: Indica el límite superior normal para el marcador de LDH			

Tabla 2: Agrupación del cáncer testicular según estadios.

Grupo	T	N	M	S
Estadio 0	pTis (in situ)	N0	M0	S0
Estadio I	pT1-4	N0	N0	Sx
Estadio IA	pT1	N0	M0	S0
Estadio IB	pT2	N0	M0	S0
	pT3	N0	M0	S0
	pT4	N0	M0	S0
Estadio IS	Cualquier pT	N0	M0	S1-3
Estadio II	Cualquier pT	N1-3	M0	SX
Estadio IIA	Cualquier Pt	N1	M0	S0
	Cualquier pT	N1	M0	S1
Estadio IIB	Cualquier pT	N2	M0	S0
	Cualquier pT	N2	M0	S1
Estadio IIC	Cualquier pT	N3	M0	S0
	Cualquier pT	N3	M0	S1
Estadio III	Cualquier pT	Cualquier N	M1	Sx
Estadio IIIA	Cualquier pT	Cualquier N	M1a	S0
	Cualquier pT	Cualquier N	M1a	S1
Estadio IIIB	Cualquier pT	N1-3	M0	S2
	Cualquier pT	Cualquier N	M1a	S2
Estadio IIIC	Cualquier pT	N1-3	M0	S3
	Cualquier pT	Cualquier N	M1a	S3
	Cualquier pT	Cualquier N	M1b	Cualquier S

Tabla 3: Clasificación de los efectos secundarios a nivel intestinal de la radioterapia sobre linfonodos lumboaórticos según la RTOG (Grupo de Oncología y Radioterapia)

	0	1	2	3	4
INTESTINO DELGADO Y COLON	Ninguna	Diarrea leve, con menos de 5 deposiciones al día	Diarrea moderada con más de 5 deposiciones al día	Obstrucción o sangrado que requiere cirugía	Necrosis perforación o fistula

Tabla 4. Características de los pacientes, tumor y tratamiento efectuado.

	Etapa I (n=90)	Etapa II (n=7)	Total (n=97)
<u>Características del paciente</u>			
Edad al diagnóstico [en años] – mediana (rango)	37 (18-65)	36 (27-55)	37 (18-65)
Antecedente de criptorquidia – n			
No	84 (93.3%)	7 (100%)	91 (93.8%)
Si	6 (6.7%)	0 (0%)	6 (6.2%)
<u>Características del tumor</u>			
<u>Lateralidad</u>			
Derecho	47 (51.7%)	3 (42.9%)	50 (51.1%)
Izquierdo	44 (48.3%)	4 (57.1%)	48 (48.9%)
<u>Tumor primario – n</u>			
pT1	60 (66.7%)	4 (57.1%)	64 (66.0%)
pT2	23 (25.6%)	3 (42.9%)	26 (26.8%)
pT3	7 (7.8%)	0 (0%)	7 (7.2%)
<u>Linfonodos regionales – n</u>			
N0	90 (100%)	0 (0%)	90 (92.8%)
N1	0 (0%)	4 (57.1%)	4 (4.1%)
N2	0 (0%)	2 (28.6%)	2 (2.1%)
N3	0 (0%)	1 (14.3%)	1 (1.0%)
<u>Recaída como presentación – n</u>			
No	89 (98.9%)	6 (85.7%)	95 (97.9%)
Si	1 (1.1%)	1 (14.3%)	2 (2.1%)
Intervalo entre el diagnóstico (orquiectomía) y la RT [en meses] – mediana (rango)	2 (0.2-16.8)	7 (2.3-16.8)	8 (0.2-16.8)
<u>Características de la RT</u>			
Dosis de radiación [en Gy] – mediana (rango)	25.2 (20.0-30.0)	25.2 (20.0-30.0)	25.2 (20.0-30.0)
Número de fracciones – mediana (rango)	14 (10-25)	14 (5-15)	14 (5-25)
<u>Zona de RT</u>			
RT en LN LA	73 (81.1%)	1 (14.3%)	74 (76.3%)
RT en LN LA + IIP	12 (13.3%)	4 (57.1%)	16 (16.5%)
RT en LN LA + IBI	5 (5.6%)	2 (28.6%)	7 (7.2%)
Seguimiento, [en años] – mediana (rango)	2 (0.2-21.2)	5 (1.1-6.8)	3 (0.2-11.2)
<u>Toxicidad (RTOG) - n</u>			
G0	30 (33.3%)	6 (85.7%)	36 (37.1%)
G1	49 (54.4%)	0 (0.0%)	49 (50.5%)
G2	11 (12.2%)	1 (14.3%)	12 (12.4%)
G3 o mayor	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)

Tabla 5. Características y desenlaces de pacientes con enfermedad recidivante y tumor maligno secundario, posterior a la radioterapia.

Fecha Diagnóstica	Tumor	Detalles del tratamiento	Sitio de recidiva	Fecha de recidiva	Detalle tratamiento de rescate	Tumor maligno secundario (MS)	Fecha diagnóstica de MS
Mayo 2006	T1N0M0. Etapa I	RTP LNLA (25,2 Gy/14#)	Inguino femoral ipsilateral Psoasilaico ipsilateral Metástasis Pulmonar	Agosto 2010 2012 Agosto 2015	QT PE 4 ciclos RT paliativa QT VeLP 4 ciclos	-	-
Julio 2011	T1N3M0. Etapa II	RTP LNLA e IIP (30 Gy/10#)	Masa retro peritoneal + HUN ipsilateral Compromiso Lumbar L3	Agosto 2011 Abril 2012	QT PEB 4 ciclos RT local	-	-
Septiembre 2011	T1N0M0. Etapa I	RTP LN LA (25,5 Gy/15#)	-	-	-	Seminoma contra lateral	Diciembre 2014
Diciembre 2012	T2N0M0. Etapa I	RTP LN LA (20 Gy/10#)	-	-	-	Seminoma contra lateral	2016
Enero 2011	T1N2M0. Etapa II	RTP LN LA e IBI (20 Gy/5#)	-	-	-	Carcinoma de células renales	Marzo 2013
Octubre 2015	T1N0M0. Etapa I	RTP LN LA e IBI (25,2 Gy/14#)	-	-	-	Cáncer tiroideo	Julio 2010

PE: Cisplatino y etopósido
 VeLP: Vinblastina, ifosfamida y cisplatino
 PEB: Cisplatino, bleomicina y etopósido

Figura 1. Algoritmo de diagnóstico y tratamiento de paciente con seminoma.

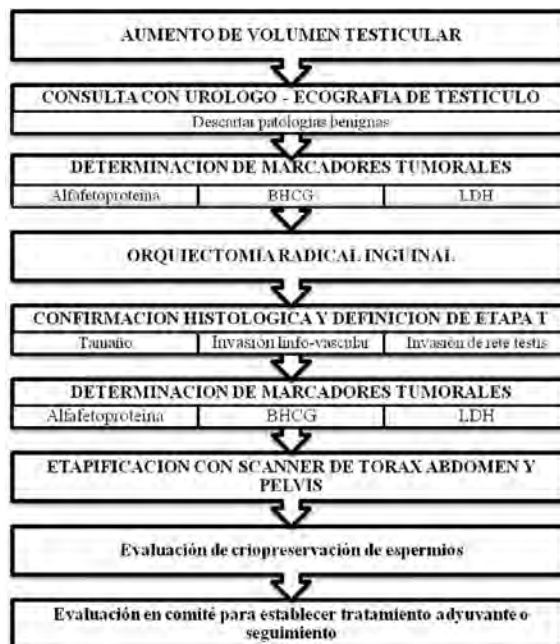


Figura 2. Sobrevida Libre de Recurrencia (SLR) entre pacientes con seminoma etapa I y II tratados con radioterapia post-operatoria.

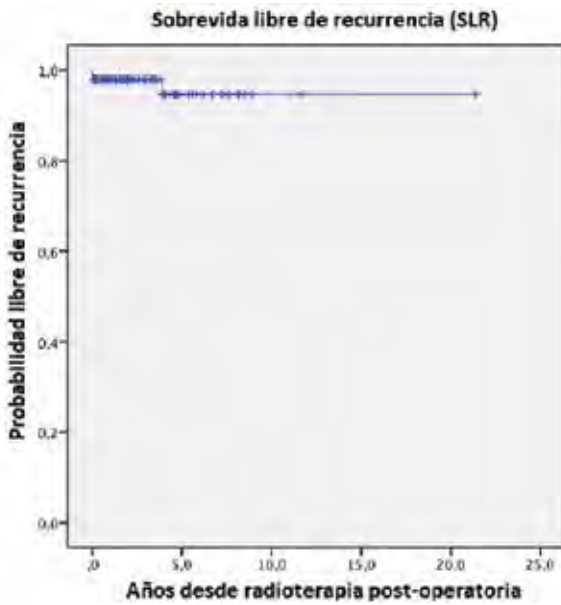


Figura 4. Sobrevida global (SG) entre pacientes con seminoma etapa I y II tratados con radioterapia post-operatoria.

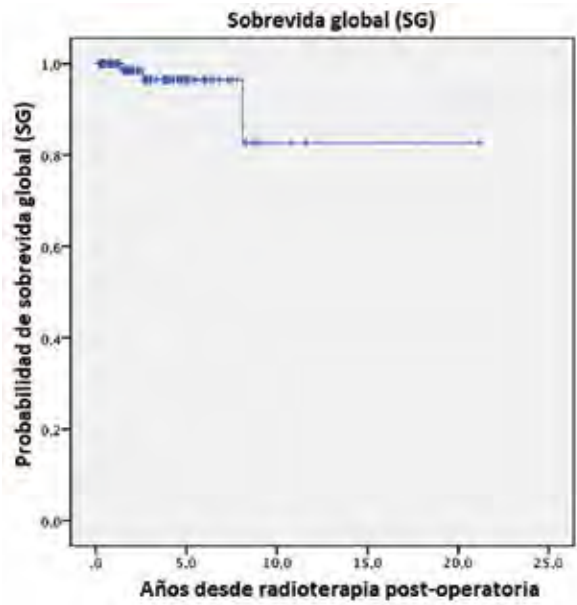


Figura 3. Sobrevida específica de cáncer testicular (SECT) entre pacientes con seminoma etapa I y II tratados con radioterapia post-operatoria.

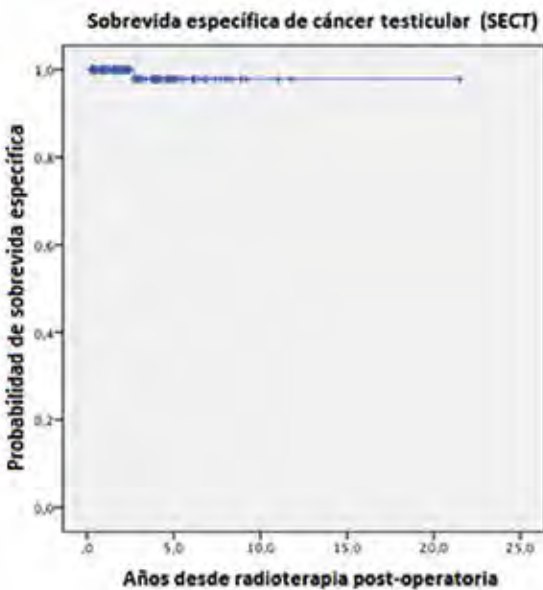


Figura 5. Sobrevida libre de tumor maligno secundario (SLMS) entre pacientes con seminoma etapa I y II tratados con radioterapia post-operatoria.

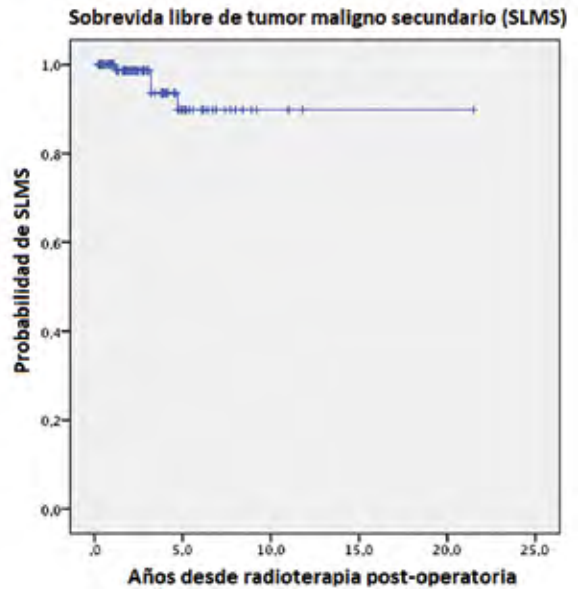
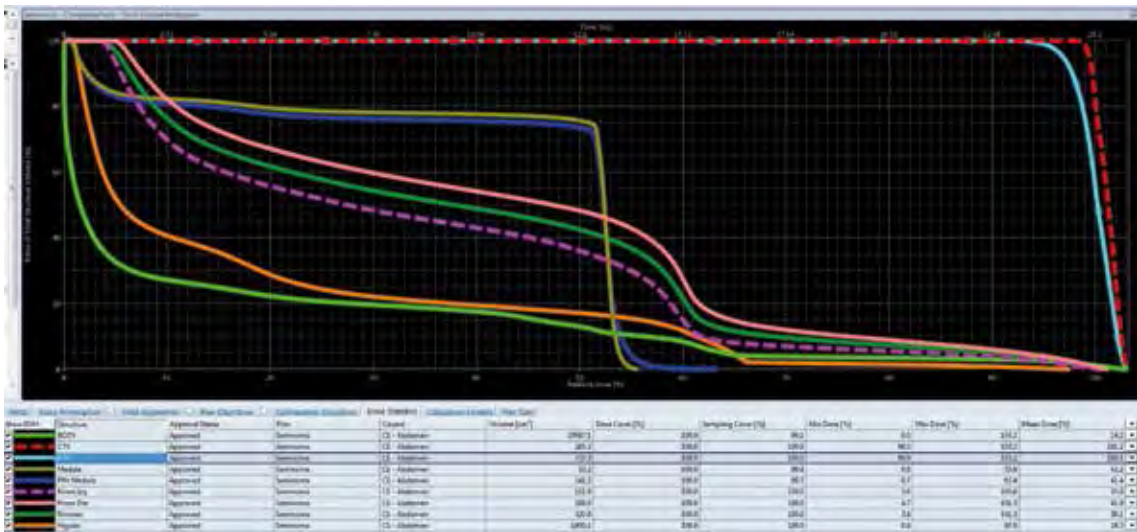


Figura 7: Histograma Dosis volumen, que permite cuantificar la dosis que recibe cada uno de los órganos a riesgo (riñones, intestino, etc.) y los volúmenes de tratamiento



7. BIBLIOGRAFIA

1. Barrios E, Garau M, Alonso R y Musetti C. IV Atlas de Incidencia del Cáncer en el Uruguay. Montevideo: Comisión Honoraria de Lucha Contra el Cáncer, 2014. 117 p.
2. Mc Glynn KA, Devesa SS, Sigurdson AJ, Brown LM, Tsao L, Taroni RE. Trends in the incidence of testicular germ cell tumors I the United States. *Cancer* 2003;97:63-70.
3. Huyghe E, Matsuda T, and Thoneau P. Increasing incidence of testicular cancer worldwide: A review. *J Urol.* 2003;170:5-11.
4. Siegel R, Miller K and Jemal A. Cancer statistics 2017. *CA Cancer J Clin.* 2017;67:7-30.
5. Jewet M, pandya R, and Warde P. Seminoma: management and prognosis In: Ruchie J and D'ámico A. *Urologic Oncology Philadelphia: Elsevier, 2005. Cap. 35.*
6. Chile. Ministerio de Salud Pública. Cáncer de testículo en personas de 15 años y más, guía clínica. Santiago 2010. Disponible en: <http://www.supersalud.gob.cl/difusion/665/w3-article-590.html> [Consultado: 7 de marzo de 2019]
7. Josefsen D and Fossa S: Radiotherapy in the management of testicular germ cell tumors. In: Nargund V, Raghavan D and Sandler HS. *Urological Oncology: London: Springer-Verlag, 2008. 445-48.*
8. Groll RJ, Warde P, and Jewet MA. A comprehensive systematic review of testicular germ cell tumor surveillance. *Crit Rev Oncol Hematol* 2007;64:182-97
9. Oliver RT, Mason MD, Mead GM, von der Mase H, Rustin GJ, Joffe JK et al. Radiotherapy versus single-dose carboplatin in adjuvant treatment of stage I seminoma: a randomized trial. *Lancet* 2005; 366:293-300.
10. Francis R, Bower M, Burnstörn G, Holden L, Newlands ES, Rustin GJ, et al. Surveillance for stage I testicular germ cell tumors: results and cost benefit analysis of management options. *Eur J Cancer* 2000;36:1925-32.
11. Schmoll HJ, Jordan K, Huddart R, Laguna MP, Horwich A, Fizazi K et al. Testicular seminoma: ESMO clinical recommendations for diagnosis treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2009;20 Suppl 4:83-8.
12. Yathiraj P, Sharan K, Fernades D and Vidyasagar MS. Adjuvant treatment for stage I seminoma: Why radiotherapy in better than carboplatin. *J Cancer Research* 2016;12(4);1216-19.
13. Lee H, Kim JW, Hong SJ, Yang SCh, Choi YD, Rha K et al. Adjuvant radiotherapy outcome of stage I seminoma: a single institution study. *Yonsei Med J.* 2015; 56:24-30.
14. Pectacides D, Pectacides E, Constantinidou A, and Aravantios G. Stage I testicular seminoma: management and controversies. *Crit Rev Oncol Hematol* 2009;71:22-28.
15. Mahantshty U, Baenerjee S, Kakkar S, Murthy V, Bakshi G, Tongaonkar HB et al. Treatment of stage I seminoma testis with extended field adjuvant radiation. *Gulf J Oncolog.* 2012;11:20-24.
16. Cohn-Cedermark G, Stahl O, and Tandstad T, SWENOTECA. Surveillance vs adjuvant therapy

- for clinical stage I testicular tumors: a review and the SWENOTECA experience. *Andrology* 2015;3:102-10
17. Oliver RT, Mead GM, Rutin GJ, Joffe JK, Aass N, Coleman R et al. Randomized trial of carboplatin versus radiotherapy for stage I seminoma. Mature results on relapse and contralateral testis cancer rates in MRC TE19/EORTC 30982 study (ISRCTN27163214). *J Clin Oncol* 2011; 29: 957-62.
 18. Aparicio J, Germá JR, García del Muro X, Maroto P, Arranz JA, Sáñez A et al. Risk-adapted management for patients with clinical stage I seminoma: the Second Spanish Germ Cell Cancer Cooperative Group Study. *J Clin Oncol* 2005;23: 8717-23.
 19. Aparicio J, Maroto P, Muro XG, Gumá J, Sanchez-Muñoz A, Margeli M et al. Risk-adapted treatment in Clinical stage I testicular seminoma: The third Spanish germ cell Cancer Group Study. *J Clin Oncol.* 2011;29: 4677-81.
 20. Bosl GJ, and Patil S. Carboplatin in clinical stage I seminoma: Too much and too little at the same time. *J Clin Oncol.* 2011;29:949-52.
 21. Serdar L, Canylmaz E, Ozturk Topeu T, Sahbaz A, Memis Y, Soydemir G et al. Adjuvant radiotherapy in Stage I seminoma: Evaluation of prognostic factor and results of survival. *J Cancer Res Ther* 2015;11(2): 313-18.
 22. Travis LB, Beard C, Allan JM, Dahl AA, Feldman DR, Oldenburg J et al. Testicular cancer survivorship: research strategies and recommendation. *J Natl Cancer Inst* 2010;102:1114-30.
 23. Huyghe E, Matsuda T, Daudin M, Chevreau C, Bachaud JM, Plante P, et al. Fertility after testicular cancer treatment: results of a large multicenter study. *Cancer* 2004;100:732-7.
 24. Hamilton C, Horwich A, Easton D Peckham MJ. Radiotherapy for stage I seminoma testis: results of treatment and complications. *Radiother Oncol* 1986;6:115-20.
 25. Hussey D. Testis. En: Fletcher G. *Textbook of Radiotherapy*. 3° ed Philadelphia : LEA & Feibiger, 1982 p. 867–886.
 26. Travis LB, Fossá SD, Schondfeld SJ McMaster ML, Lynch CF, Storm H, et al. Second cancers among 40576 testicular cancer patients: Focus an long-terms survivors. *J Natl Cancer Inst* 2005;97:1354-65.
 27. Glaser S, Vargo J, Balasubramani G, and Beriwal S. Surveillance and radiotherapy for stage I seminoma – have we learned from the evidence? *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2016;94(1):75-84.

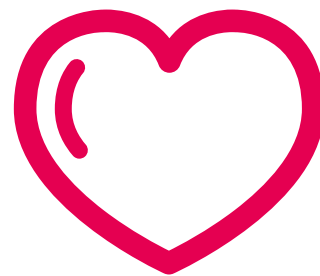
30 AÑOS LUCHANDO CONTRA EL CÁNCER



Desde su creación, en octubre de 1989, la Comisión Honoraria de Lucha contra el Cáncer trabaja para **reducir la incidencia, morbilidad y mortalidad** por enfermedades oncológicas en Uruguay.

Partiendo del principio que el cáncer, en muchos casos, es prevenible y potencialmente curable cuando se detecta en etapa temprana, la institución ha implementado estrategias de **prevención y diagnóstico temprano** y ha **acelerado aquellos procesos que luego serán cedidos al sistema de salud**, como la realización de la mamografía como principal mecanismo de diagnóstico oportuno del cáncer de mama.

Para esto, la Comisión **impulsa** campañas de educación poblacional, **apoya** a la investigación en cáncer, **capacita** al personal de salud, **asesora y proporciona** acceso a los recursos de información propios y/o externos y es **responsable** de llevar adelante el Registro Nacional de Cáncer.



Prevención y diagnóstico oportuno

En los últimos 30 años la Comisión ha tenido un rol fundamental en la lucha antitabaco y en la sensibilización, prevención y diagnóstico temprano del cáncer de mama, cuello uterino, piel y colo-recto. Ha impulsado la realización del papanicolau de forma sistematizada y ha velado por la realización de la mamografía en todo el país. También se encargó de la compra de mamógrafos y materiales, de la capacitación profesional y seguimiento de estos estudios.

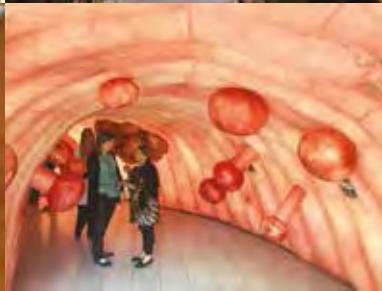


14 millones de dólares ha invertido la Comisión contra el Cáncer en su Programa de Mamografía.

Registro Nacional de Cáncer

Distinguido a nivel mundial por la calidad de sus datos, el Registro Nacional de Cáncer tiene por cometido de reunir información actualizada sobre la incidencia del cáncer en todo el territorio nacional y desarrollar tareas de vigilancia epidemiológica. Es centro colaborador de la Agencia Internacional de Investigación en Cáncer –OMS.





Educación poblacional

La Comisión difunde información sobre prevención y diagnóstico oportuno de cáncer y desarrolla campañas, talleres y otras actividades de sensibilización de la población en todo el país.



Capacitación técnico profesional



En coordinación con la Facultad de Medicina de la Universidad de la República y el Ministerio de Salud Pública, la Comisión vela por la formación continua del personal de salud en temas relacionados a la prevención y detección precoz del cáncer, efectos secundarios, entre otros.



Información

La biblioteca de la Comisión asesora y proporciona acceso a los recursos de información propios y/o externos. Realiza talleres de investigación documental, contribuye a la edición de la Revista de Oncología Médica y brinda acceso a publicaciones internacionales. También gestiona la Biblioteca Virtual en Salud Oncológica.



10 AÑOS
Revista
de Oncología
Médica

Espectroscopía por resonancia magnética en gliomas de bajo grado: patrones metabólicos y rol en el diagnóstico.

Nicolás Sgarbi (1,2), Osmar Telis (1,3)

RESUMEN

Los gliomas de bajo grado son los tumores más desafiantes del encéfalo tanto en su diagnóstico como en su terapéutica.

Constituyen un grupo heterogéneo de tumores tanto en su histología como en su comportamiento en imágenes.

Representan aproximadamente un 30% del total de los gliomas y se ven sobre todo en pacientes jóvenes con larga supervivencia aunque progresión variable en el tiempo.

El estudio histopatológico lleva al diagnóstico definitivo pero en algunas situaciones particulares los métodos de imagen, particularmente la resonancia magnética, es fundamental en la toma de decisiones.

El objetivo de este trabajo es analizar los aportes de la espectroscopía por resonancia magnética en el diagnóstico de los gliomas de bajo grado, destacando su importancia y aportes en este importante grupo de pacientes.

PALABRAS CLAVE: astrocitoma, glioma de bajo grado, espectroscopía, resonancia magnética

ABSTRACT

Low-grade gliomas are the most challenging primary tumors of central nervous system. They are a heterogeneous group of tumors with specific diagnostic and therapeutic strategy.

They represent about 30% of gliomas and occur in young patients with long survival rate but variable progression time.

While the pathological study provides definitive diagnosis there are specific situations in which imaging studies, particularly magnetic resonance, is referred for decision-making process.

It is in these situations when the contributions of functional resonance techniques are most useful with particular interest of spectroscopy.

The aim of this paper is to analyze the contribution of magnetic resonance spectroscopy in the diag-

nosis of low-grade gliomas highlighting the basic metabolic pattern and its variants and their impact on the management of this important group of patients.

KEY WORDS: astrocytoma, low grade glioma, spectroscopy, magnetic resonance imaging

RESUMO

Os gliomas de baixo grau são os tumores cerebrais mais desafiadores no diagnóstico e na terapia.

Eles constituem um grupo heterogêneo de tumores tanto em sua histologia quanto em seu comportamento em imagens.

Eles representam aproximadamente 30% do total de gliomas e são observados especialmente em pacientes jovens com supervivência prolongada, embora a progressão varie com o tempo.

O estudo histopatológico leva ao diagnóstico definitivo, mas em algumas situações particulares os métodos de imagem, principalmente a ressonância magnética, são fundamentais na tomada de decisão.

O objetivo deste trabalho é analisar as contribuições da espectroscopia de ressonância magnética no diagnóstico de gliomas de baixo grau, destacando sua importância e contribuição neste importante grupo de pacientes.

PALAVRAS-CHAVE: astrocitoma, glioma de baixo grau, espectroscopia, ressonância magnética

INTRODUCCIÓN

Los tumores primarios del sistema nervioso constituyen un importante desafío diagnóstico donde el rol de la resonancia magnética (RM) es indiscutible.

(1) Médico Imagenólogo- (2) Ex Profesor Agregado del Departamento Clínico de Radiología - (3) Ex Profesor Adjunto del Departamento Clínico de Radiología

Departamento Clínico de Radiología - Hospital de Clínicas
Montevideo - Uruguay

Autor responsable: nsgarbi@gmail.com

Los autores declaran que no existen conflicto de interés y que no han recibido apoyo y/o financiación para la realización de este trabajo.

Con el advenimiento de las denominadas técnicas funcionales, el papel de la RM se ha modificado de forma sustancial aportando información que impacta en la elección de la mejor estrategia terapéutica y en el seguimiento.

Dentro de los tumores cerebrales primarios, los gliomas de bajo grado (GBG) son tal vez el grupo de mayor complejidad en la elección de las estrategias diagnósticas y terapéuticas, siendo fundamental los aportes de las imágenes.

Los GBG representan cerca de un 30% del total de los gliomas y afectan a pacientes jóvenes, con supervivencia variable y tendencia a la progresión.

Si bien el estudio histológico es el que provee el diagnóstico final definitivo (método de referencia o estándar de oro) hay situaciones particulares en las que la imagen es tomada como referencia para el seguimiento y la toma de decisiones, incluso a veces prescindiendo o difiriendo la biopsia.

Es en estas situaciones donde los aportes de las denominadas secuencias funcionales o metabólicas, son de particular jerarquía, destacándose el papel de la espectroscopía por resonancia magnética (ERM).

Es objetivo de nuestro trabajo analizar los aportes de la ERM para el diagnóstico de GBG supra-tentoriales en pacientes adultos, destacando el patrón metabólico que presentan estas lesiones, y cómo impacta la técnica en el manejo de los pacientes estudiados en el Hospital Universitario.

MATERIALES Y MÉTODO

Se analizaron de forma prospectiva los hallazgos en RM de 75 pacientes adultos con GBG supra-tentoriales confirmados por estudio anatómico patológico según la definición de la OMS.

Todos los pacientes incluidos en el estudio fueron estudiados entre los años 2014 y 2017, en equipos de resonancia magnética de 1,5T de campo magnético (Siemens Avanto) con protocolo de estudio institucional para lesiones de probable origen tumoral que incluye secuencias potenciadas en T1, sin y con medio de contraste en los 3 planos del espacio, secuencias T2, FSE y FLAIR, difusión y mapa de ADC.

En todos los casos se realizó espectroscopía con 2 modalidades: multi-voxel CSI 3D con TE de 140ms y mono-voxel PRESS con TE de 35 ms, a partir de secuencia localizadora T2 en el plano axial.

La lectura multi-voxel incluyó en todos los casos zonas de encéfalo normal alejado del área patológica cuyo comportamiento metabólico es tomado como referencia en cada paciente para el análisis definitivo.

Las lecturas seleccionadas de las lesiones son las obtenidas en el centro de las mismas, sobre la zona de mayor aumento de señal en secuencias po-

tenciadas en T2 evitando sectores quísticos o necróticos si existieran.

Los trazados metabólicos fueron analizados de forma independiente y en todos los casos se elaboró un planteo diagnóstico específico que incluyó el grado tumoral.

Se recolectaron los datos obtenidos en planilla electrónica y se realiza el análisis estadístico correspondiente para luego correlacionar el planteo realizado con el diagnóstico histológico definitivo.

Se analizaron los picos de n-acetil-aspartato (NAA), colina (Cho) y creatina (Cr), mio-inositol (ml) y lípidos/lactatos (Lip/Lac).

Se calcularon luego los índices Ch/NAA, NAA/Cr y ml/Cr y se corrigen y comparan con los del parénquima sano contra-lateral.

RESULTADOS

En el centro donde se llevó a cabo el estudio, se contó con un total de 175 pacientes con lesiones tumorales del SNC estudiados por RM, incluyendo ERM en el referido período de tiempo.

Del total de casos estudiados, 76 tuvieron diagnóstico final histopatológico de GBG (43,4%).

De esos 76 pacientes incluimos en nuestro estudio 75 ya que en el restante caso no contamos con un protocolo de estudio completo y faltaron datos de la historia clínica.

El rango etario de los pacientes incluidos fue de entre 17 y 54 años, con un total de 68 pacientes menores a 45 años (90,6%).

En el grupo estudiado, 38 pacientes fueron de sexo femenino (50,6%).

En cuanto al grupo de análisis y el diagnóstico definitivo encontramos: 41 casos de astrocitoma difuso/fibrilar (OMS grado II), 28 oligodendrogliomas (OMS grado II), y 6 pacientes con diagnóstico final de oligo-astrocitomas (catalogados como OMS grado II por el patólogo). **Cuadro 1**

Todas las lesiones analizadas fueron únicas y de localización supra-tentorial dado que estas lesiones se comportan como entidades diferentes cuando comprometen el tronco encefálico o el cerebelo formando un grupo clínico patológico específico.

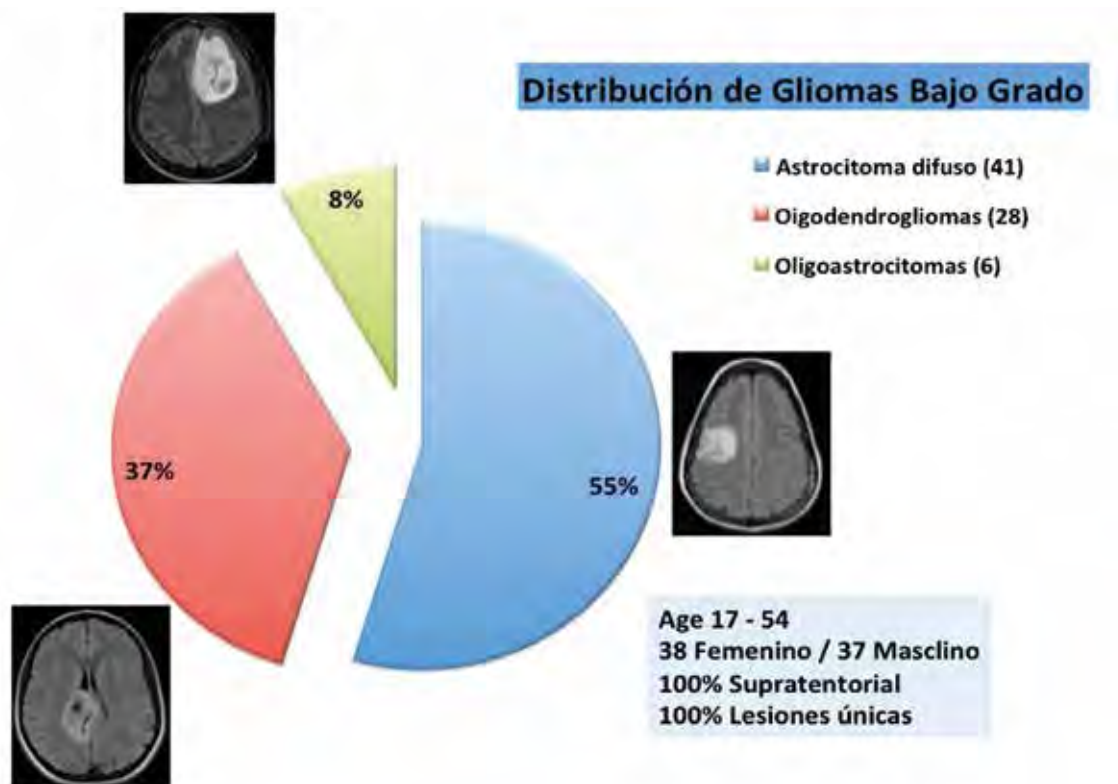
La mayoría de las lesiones, 59 casos, se localizaron en los lóbulos frontal y parietal (78,6%), con 10 lesiones en el lóbulo temporal.

Del análisis realizado se agruparon los patrones metabólicos obtenidos en dos grupos.

El primer grupo está formado por un total de 21 lesiones, 20 astrocitomas y 1 caso de oligo-astrocitoma. **Cuadro 2**

Todos estos casos presentaron un patrón metabólico que denominamos como pseudo-normal en estudios con TE largo. **Figura 1 y 2**

Cuadro 1: Distribución de casos de la serie.



Cuadro 2: Resultados de gliomas con patrón pseudo-normal.

Patrón Seudonormal: 21 casos

- 20 Astrocitomas difusos / 1 OligoAstrocitoma
- Mismatch "TE Largo / TE corto": 12 casos (57%)
- ↓NAA
- ↑Ch
- Ch/NAA < 1.1
- NAA/Cr 1.46 – 1.62
- ml = 100% astrocitomas difusos
- Ningún caso con Lip/Lac

Cuadro 3: Resultados de gliomas con patrón tumoral.

Patrón Tumoral Clásico: 54 casos

- 21 AD / 28 OGD / 5 OA
- 100% con patrón tumoral TE largo / TE corto
- ↓↓NAA
- ↑↑Ch
- Ch/NAA > 1.2 pero < 2.4 (87% 1.53-1.57)
- Ch/Cr < 1.75 (100%)
- Lip/Lac 9 casos
- 100% de AD presentaron ml (ml/Cr > 0.93 100%)

Figura1: Astrocitoma difuso (OMS grado II) / Patrón pseudo-normal.

Se muestran los hallazgos de RM en una paciente de sexo femenino, 24 años de edad, con diagnóstico final de astrocitoma difuso grado II que en ERM mostró un patrón que denominamos pseudo-normal. En A imagen axial potenciada en T1 donde se observa la lesión ubicada en el lóbulo parietal del lado izquierdo con un área bien delimitada hipointensa, que en el mapa de ADC muestra alta señal (B) como sucede en lesiones de bajo grado.

En C trazado metabólico de ERM con TE largo y en D con TE corto donde se destaca: pico de NAA que supera al de Ch, con relación Ch/NAA de 0.78 y NAA/Cr de 0.88.

En el TE corto se destaca la presencia de mio-inositol (Ins) característico de este tipo de lesiones. No hay presencia de lípidos ni lactatos por ausencia de necrosis.

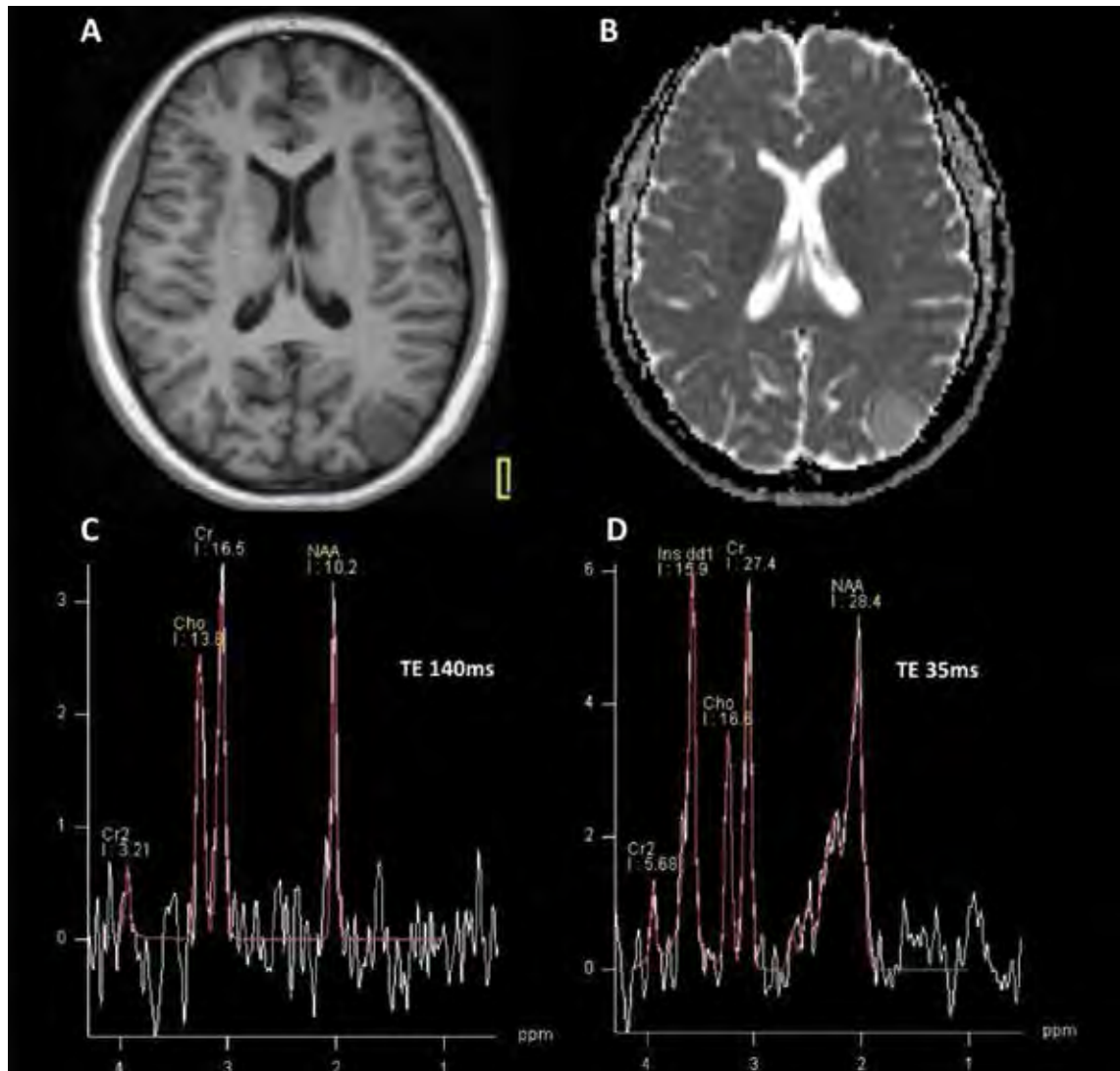


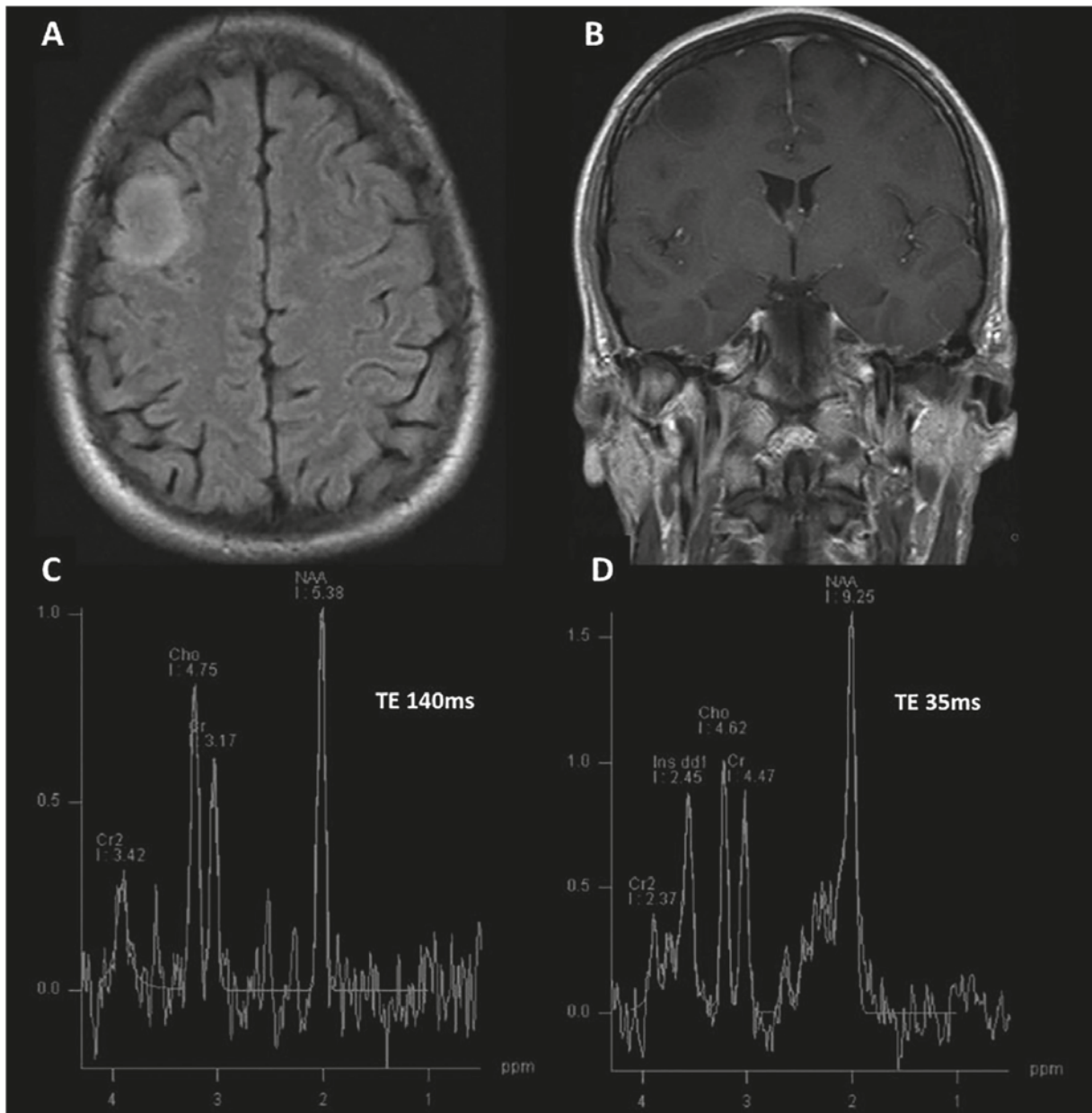
Figura 2: Oligoastrocitoma (OMS grado II) / Patrón pseudo-normal.

Paciente de sexo masculino, 33 años, con diagnóstico final de oligoastrocitoma.

En secuencia FLAIR (A) se observa la lesión de alta señal ubicada en el lóbulo frontal del lado derecho, sin realce en secuencia T1 con medio de contraste (B).

En los trazados metabólicos (C TE largo y D TE corto) se observa un patrón con pico de NAA dominante, mayor al de Ch y Cr, con índice Ch/NAA de 0.65 y NAA/Cr de 1.27.

No hay pico de lípidos ni lactatos, en el ERM con eco corto (D) se observa una pequeña elevación del mio-inositol (Ins).



Este lo definimos como un patrón con un pico dominante de NAA, un pico de Cho y Cr de menor amplitud que el de NAA, sin Lip/Lac.

Este patrón que impresiona normal en su análisis cualitativo, no lo es al analizar cuantitativamente los valores de los picos de los metabolitos referidos ni

de los índices analizados con las correcciones realizadas del parénquima normal.

De este grupo, 12 casos presentaron un patrón claramente tumoral en TE corto (mismatch TE largo/corto), con niveles de Ch por encima del NAA. **Figura 3**

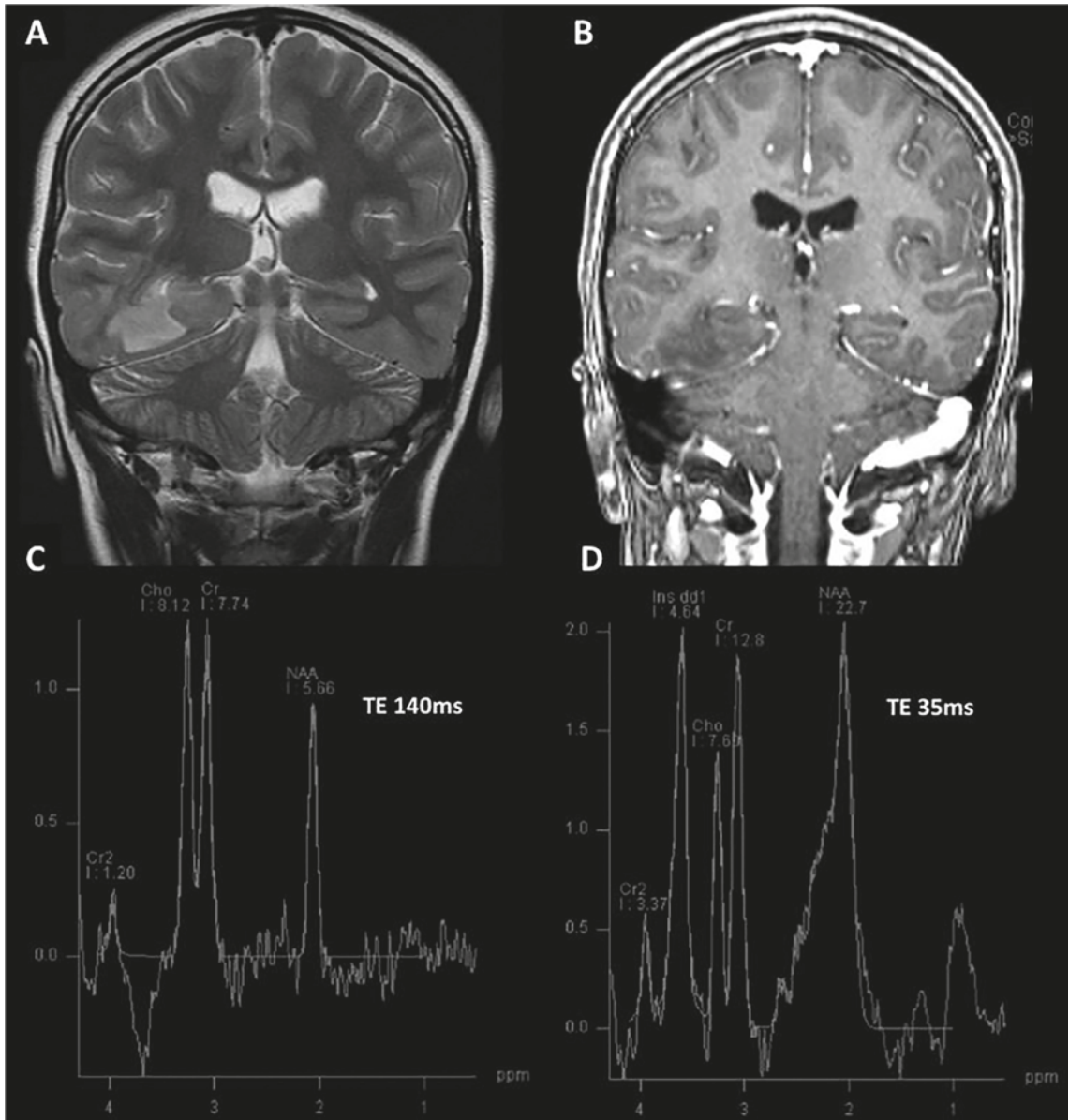
Figura 3: Astrocitoma difuso (OMS grado II) / Patrón con mismatch.

Se muestra el caso de una paciente femenina de 28 años, con un glioma de bajo grado temporal basal del lado derecho. Esta lesión es de alta señal en T2 (A) sin realce en secuencia T1 con medio de contraste (B) ni evidencia de necrosis.

En el trazado de ERM con TE largo (C) hay elevación de Ch que supera al pico de NAA, con índice Ch/NAA de 1.15.

En el trazado con TE corto (D) esta relación casi se invierte, con el pico de Ch situado un poco por debajo del NAA, y niveles muy elevados de mio-inositol.

El índice NAA/Cr es de 0.70 en este caso.



De la comparación con el parénquima normal se observó en todos los casos un descenso del NAA con ascenso de Ch, índice Ch/NAA por debajo de 1,1 e índice NAA/Cr entre 1,46 y 1,62.

Todos los astrocitomas mostraron ml (100%) y ninguno mostró un pico significativo de lípidos.

El segundo grupo comprende los 54 casos restantes en los cuáles el 100% mostró el patrón tumoral clásico dado por descenso de NAA y ascenso de Ch tanto en el análisis con TE largo y corto. **Cuadro 3**

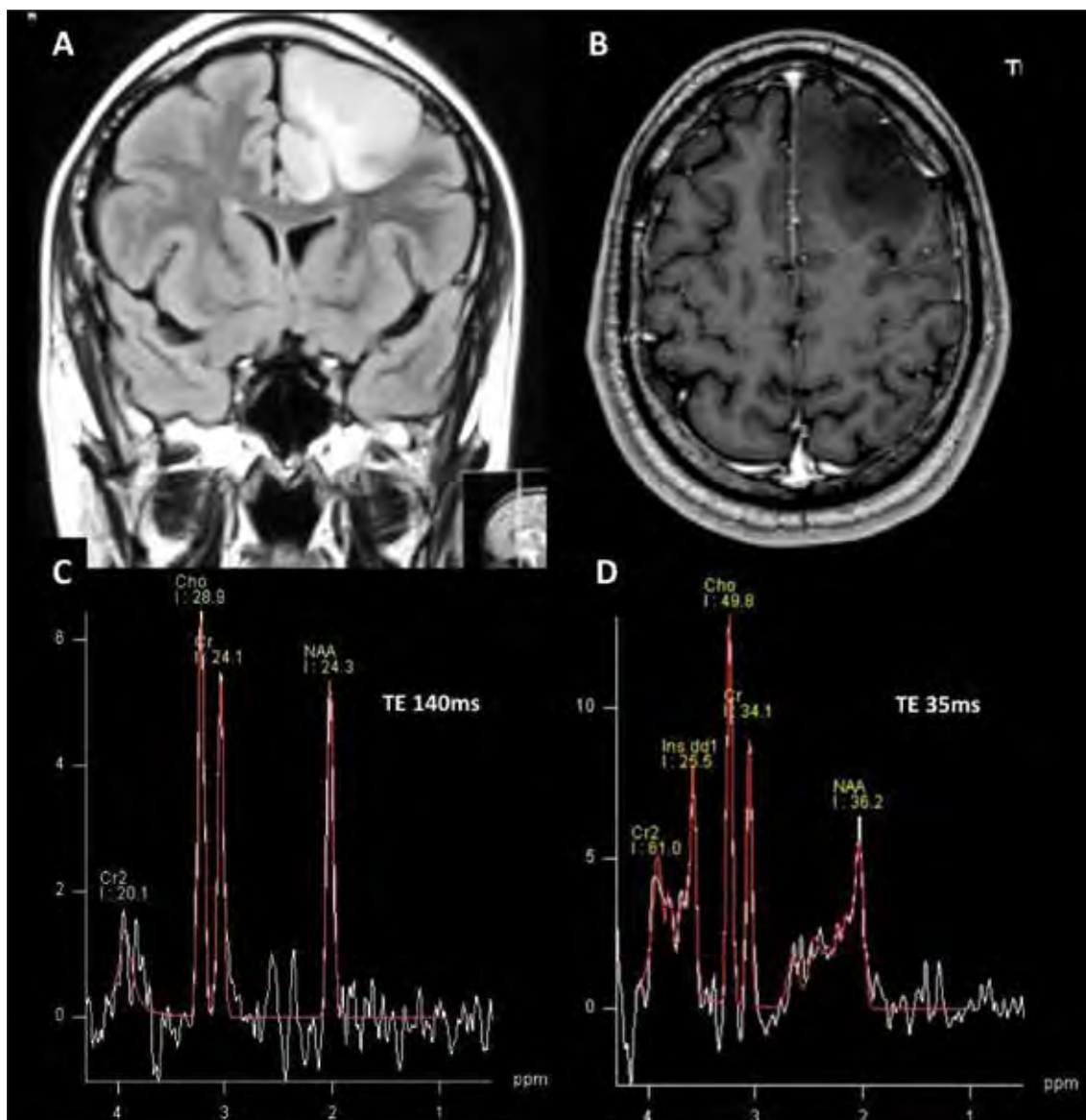
En este grupo 21 casos fueron astrocitomas difuso/fibrilar, todos los oligodendrogliomas (28 casos)

Figura 4: Astrocitoma difuso (OMS grado II) / Patrón tumoral clásico.

Paciente de sexo femenino, 24 años, con un glioma en el lóbulo frontal del lado izquierdo, de alta señal en FLAIR (A) y sin realce en secuencia T1 con contraste (B).

En ERM con TE largo (C) el pico de Ch supera al NAA al igual que en el trazado con TE corto (D).

El índice Ch/NAA es de 1.30 y el Ch/Cr es de 1.35, con presencia de mio-inositol como en todos los astrocitomas de la serie.



y 5 oligo-astrocitomas. **Figura 4 y 5**

Todos mostraron un aumento del índice Ch/NAA por encima del punto de corte de 1,2 aunque ninguna lesión superó el valor de 2,4.

La mayoría de estas lesiones, 87%, se situaron en valores entre 1,53 y 1,57.

El índice Ch/Cr se situó por debajo de 1,75 en todos los casos.

En 12 lesiones se observó un pico elevado de lípidos/lactatos.

Todas las lesiones astrocitarias de este grupo mostraron niveles elevados de ml, no observándose elevaciones significativas de este metabolito en los oligodendrogliomas.

En relación con el índice ml/Cr el mismo estuvo elevado en el 100% de los astrocitomas, con valores superiores a 0,93.

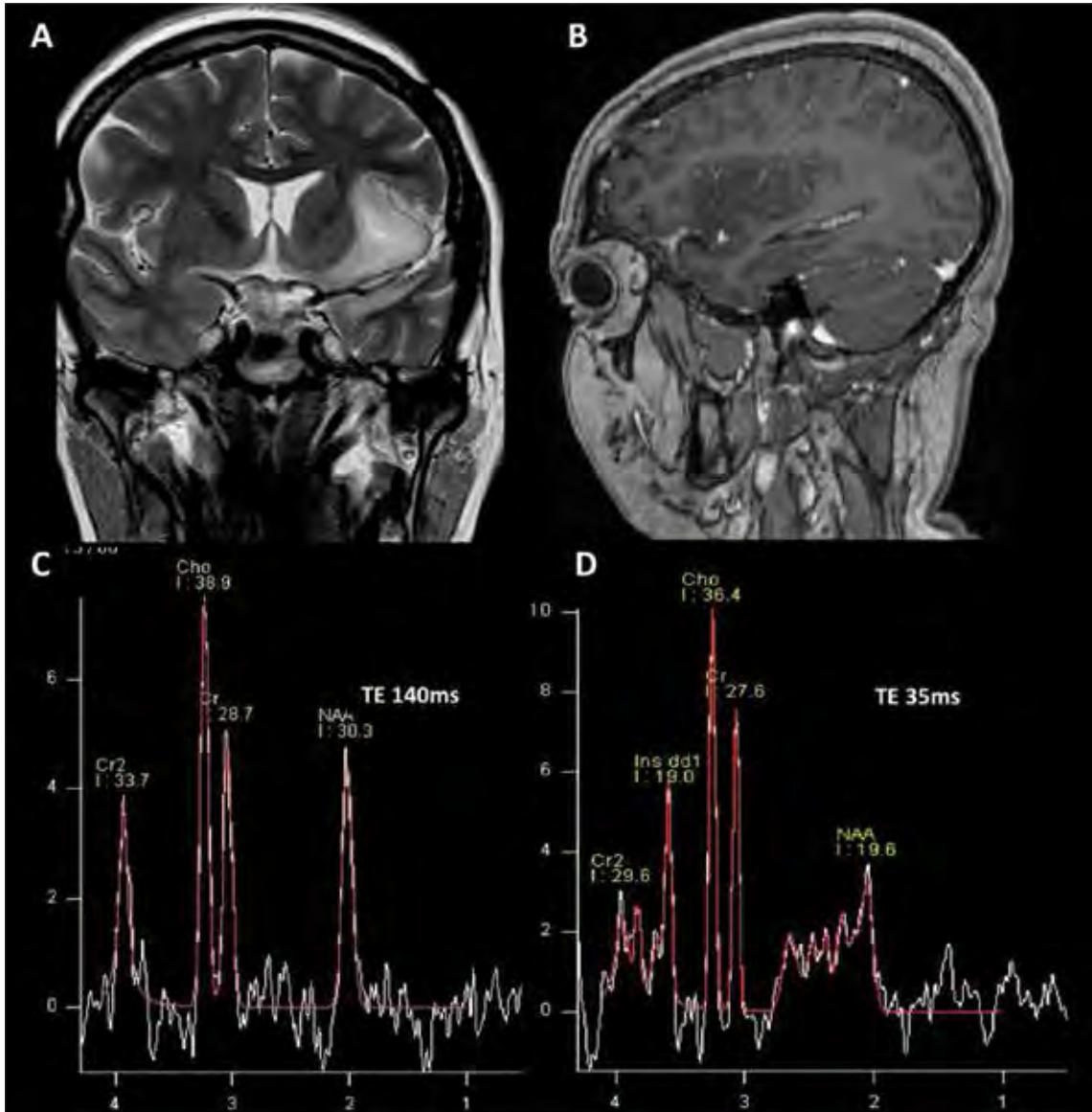
Figura 5: Astrocitoma difuso (OMS grado II) / Patrón tumoral clásico.

Se muestra la RM de un paciente de sexo masculino, 46 años de edad, con diagnóstico incidental de un astrocitoma insular del lado izquierdo.

La lesión es de alta señal en T2 (A) y baja en T1 sin realce con el contraste (B).

El patrón de ERM muestra elevación de Ch y descenso de NAA tanto con TE largo (C) y corto (D), con presencia de mio-inositol.

El índice Ch/NAA es de 1.50 y Ch/Cr de 1.32, sin lípidos ni lactatos.



En todos los casos la ERM permitió establecer el diagnóstico positivo de lesión de probable naturaleza tumoral analizando los metabolitos de forma aislada pero sobre todo las modificaciones de los mismos en comparación con el patrón normal así como los índices calculados.

En todos los casos se planteó como diagnóstico el de GBG, OMS grado II, con acierto diagnóstico de estirpe en todos los astrocitomas difusos/fibrilares.

En 14 de 28 casos (50%) se planteó el probable diagnóstico de oligodendroglioma OMS grado II, mientras que en el resto de los pacientes de esta estirpe el diagnóstico sugerido fue el de tumor primario de estirpe glial probablemente OMS grado II sin especificar la línea celular de origen.

DISCUSIÓN

El estudio histopatológico es el método de referencia para el diagnóstico de los tumores del SNC si bien la RM tiene una correlación cercana al 100%.

Establecer el grado tumoral, patrimonio de la histología, es fundamental para plantear la estrategia terapéutica y evaluar el pronóstico del paciente.

El análisis de las secuencias convencionales permite establecer el diagnóstico de lesión tumoral de forma precisa así como también la posibilidad de GBG con buenos niveles de sensibilidad.

La ERM ha sido utilizada como herramienta no sólo para establecer el diagnóstico de probable tumor y descartar diferenciales sino además para diferenciar lesiones de alto grado de las de bajo grado.

Se han establecido puntos de corte a la hora de la interpretación de los picos metabólicos y los índices elaborados tanto a nivel del centro de la lesión como del área peri-tumoral (1).

Valores de los índices Cho/Cr y Cho/NAA de 1,36 y 1,78 respectivamente, en el área adyacente a las lesiones, tienen un VPP del 97,6% y VPN del 100% para sospechar lesiones de alto grado (2).

Algunos autores sugieren valores más altos para obtener buenos niveles de sensibilidad.

Zeng y col. plantean puntos de corte de 2,04 y 2,20 para los índices Cho/Cr y Cho/NAA respectivamente para obtener diferencias significativas entre gliomas de bajo y alto grado (3).

El índice Cho/NAA es el señalado con valores más altos de sensibilidad y especificidad para diferenciar lesiones de alto de las de bajo grado (1).

En nuestra serie tuvimos hallazgos similares para estos índices sobre todo en el caso del índice Cho/Cr, ya que para Cho/NAA se obtuvieron 2 casos con valores superiores a 2,2 (aunque por debajo de 2,4).

Otros autores señalan como punto de corte valores de 0,66 y 0,26 para los índices NAA/Cr y NAA/Ch respectivamente para diferencias lesiones de bajo y alto grado (4).

El nivel de Ch ha sido señalado como un factor predictivo de proliferación celular en los gliomas y por ello vinculado con el índice Ki-67, fundamental en la estadificación de estas lesiones (5).

Así a niveles más altos de Ch y los índices relacionados, como por ejemplo Ch/Cr, mayor índice de proliferación celular en tumores de estirpe glial (6).

Lamentablemente no se ha podido establecer esta correlación en nuestra serie dado que en el período de tiempo analizado no se contó con la información del índice Ki-67.

La presencia de ml en ERM se asocia con tumores primarios gliales de bajo grado de estirpe astrocitaria (7).

Esto se observó en nuestra serie en el 100% de los astrocitomas fibrilares/difusos, sin identificarse un pico significativo de este metabolito en los oligodendrogliomas ni en el resto de las variantes incluidas.

Este es el único elemento que mostró diferencias significativas entre las lesiones astrocitarias y el resto de los tumores incluidos en la población analizada.

Este metabolito y sus niveles se correlaciona también con el grado de los astrocitomas, sobre todo el índice ml/Cr.

Así algunos autores han señalado que los niveles más bajos de este índice se observa en astrocitomas con anaplasia y glioblastomas (OMS grado III y IV) (8).

En nuestra serie este índice estuvo cercano a 1 o por encima de este valor, en todos los astrocitomas coincidiendo con los puntos de corte señalados por otros autores.

Otro punto de interés es el vínculo que se puede establecer entre los hallazgos metabólicos y la supervivencia libre de enfermedad en este grupo de pacientes.

El índice corregido de Cr se ha demostrado como un factor pronóstico que impacta en la supervivencia libre de enfermedad (9).

Las lesiones con niveles más bajos de este metabolito muestran los intervalos más largos para la progresión lesional.

Este factor se suma al ya establecido como elemento sugerente de progresión que es la aparición de realce luego de administrar medio de contraste.

Otros autores han señalado que el descenso del índice NAA/Cho superior a un 20% en los controles es indicador de progresión lesional (10).

En el caso de los oligodendrogliomas, los índices de Ch/Cr mayores a 2,4 se asocian con transformación anaplásica (11).

La ERM ha sido reportada como una herramienta muy interesante en el estudio de la patología del SNC y sus aportes en el análisis de las lesiones tumorales ha sido claramente establecido (12).

Algunos autores han demostrado que la ERM mejora el rendimiento global del método (61% vs 83%) sobre todo a la hora de diferenciar entre lesiones de bajo y alto grado (13-15).

A pesar de ello no se incluye como un estudio de rutina en la mayor parte de los centros de nuestro país y la región, y no sustituye a la histopatología.

Es de utilidad en diferenciar estas lesiones de procesos no tumorales así como en definir la extensión total de la lesión e incluso como guía de biopsia con nivel de evidencia clase C (14,16,17).

En los GBG se constituye como una herramienta de particular interés ya que como sucedió en nuestra serie de pacientes, no es despreciable el porcentaje

de los mismos en los que el diagnóstico se realiza de forma incidental en edades tempranas y sin déficits neurológicos ostensibles.

En este grupo específico de pacientes existen múltiples series que evidencian los aportes de la ERM aumentando la especificidad diagnóstica, aporta información sobre la estadificación y por ello permite estratificar el pronóstico de los pacientes así como orientar sobre una posible progresión (18).

Esto ha llevado a algunos autores y a varios grupos de trabajo a plantear la posibilidad de tomar a la ERM como referencia para el diagnóstico y seguimiento de estas lesiones buscando postergar o evitar la biopsia y sus posibles complicaciones sobre todo en lesiones ubicadas en áreas elocuentes y poco sintomáticas (19).

Algunos autores plantean un manejo conservador de estas lesiones sobre todo cuando son de diagnóstico incidental lo que constituye una estrategia eficaz principalmente en la edad pediátrica (19). Es aquí donde los aportes de la RM y particularmente de las técnicas funcionales como la ERM son de especial relevancia.

Se ha señalado la influencia del método en la toma de decisiones con series que muestran modificación en el manejo clínico en más del 50% de los pacientes (13).

En nuestra serie los datos obtenidos modificaron el manejo inicial en un escaso número de pacientes dado que a pesar de la información obtenida se decidió realizar cirugía de resección o toma de biopsia de forma inmediata en 66 de los 75 pacientes.

En los 9 pacientes restantes la conducta fue expectante dado la ausencia de síntomas y/o signos neurológicos y/o la negativa del paciente a someterse al procedimiento quirúrgico.

Algunos autores han comparado el rendimiento global de la ERM con la biopsia guiada por imágenes y han encontrado una concordancia estadísticamente significativa entre ambas técnicas sugiriendo que es una modalidad no invasiva suficiente para el diagnóstico (20).

En la actualidad existen evidencias sobre los aportes combinados de las distintas técnicas de RM avanzada que incluyen difusión, perfusión y espectroscopía (21). Estas técnicas combinadas muestran un aumento del rendimiento diagnóstico global de la técnica, incluso comparado con la histología, pero a costas de un aumento importante del número de estudios con el impacto resultante en los costos globales.

Igualmente puede resaltarse que los equipos institucionales multi-disciplinarios de estudio de tumores del SNC consideran el método como muy valioso, y que impacta en la estrategia diagnóstica y de

seguimiento de estos pacientes, siendo en la actualidad incluido de rutina en el estudio de pacientes con lesiones tumorales.

CONCLUSIONES

La RM es el método de elección para el estudio de pacientes con tumores gliales aportando elementos de gran jerarquía en el diagnóstico y seguimiento.

Uno de los mayores desafíos es poder establecer el diagnóstico de forma no invasiva sobre todo en los tumores gliales de bajo grado, que en un porcentaje no despreciable de casos se presentan como un hallazgo incidental.

La ERM es una herramienta muy interesante, muestra un patrón metabólico característico en estos tumores, y el correcto análisis de las imágenes anatómicas y el patrón metabólico permiten llegar al diagnóstico con buenos niveles de sensibilidad y especificidad.

En nuestro medio tenemos una excelente experiencia con su utilización siendo incluida de rutina en el protocolo de estudio de las lesiones tumorales y considerada por los clínicos como una herramienta a tener en cuenta en la elección de la estrategia diagnóstica y terapéutica de este grupo de pacientes.

BIBLIOGRAFÍA

1. Wang Q, Zhang H, Zhang J, Wu C, Zhu W, Li F et al. The diagnostic performance of magnetic resonance spectroscopy in differentiating high from low-grade gliomas: a systematic review and meta-analysis. *Eur Radiol.* 2016; 26(8):2670-84.
2. Server A, Kulle B, Gadmar OB, Josefsen R, Kumar T, Nakstad PH. Measurements of diagnostic examination performance using quantitative apparent diffusion coefficient and proton MR spectroscopy imaging in the preoperative evaluation of tumor grade in cerebral gliomas. *Eur J Radiol.* 2011; 80(2):462-70.
3. Zeng Q, Liu H, Zang K, Li C, Zhou G. Noninvasive evaluation of cerebral glioma grade by using multivoxel 3D proton MR spectroscopy. *Magn Reson Imaging.* 2011; 29(1):25-31.
4. Zou QG, Xu HB, Liu F, Guo W, Kong XC, Wu Y. In the assessment of supratentorial glioma grade: the combined role of multivoxel proton MR spectroscopy and diffusion tensor imaging. *Clin Radiol.* 2011; 66(10):953-60.
5. Shimizu H, Kumabe T, Shirane R, Yoshimoto T. Correlation between choline level measured by proton MR spectroscopy and Ki-67 labeling index in gliomas. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2000;

- 21:659-65.
6. Guillevin R, Menuel C, Duffau H, Kujas M, Capelle L, Aubert A, et al. Proton magnetic resonance spectroscopy predicts proliferative activity in diffuse low-grade gliomas. *J Neurooncol* 2008; 87(2):181—7
 7. Candiota AP, Majós C, Julià-Sapé M, Cabañas M, Acebes JJ, Moreno-Torres A, et al. Non-invasive grading of astrocytic tumours from the relative contents of myo-inositol and glycine measured by in vivo MRS. *JBR-BTR*. 2011; 96(6):319-29.
 8. Castillo M, Smith JK, Kwock L. Correlation of Myo-inositol levels and grading of cerebral astrocytomas. *AJNR Am j Neuroradiol*. 2000; 21:1645-49.
 9. Hattingen E, Raab P, Franz K, Lanfermann H, Setzer M, Gerlach R, et al. Prognostic value of choline and creatine in WHO grade II gliomas. *Neuroradiology*. 2008; 50:759-67.
 10. Reijneveld JC, van der Grond J, Ramos LMP, Lanfermann H, Setzer M, Gerlach R, et al. Proton MRS imaging in the follow-up of patients with suspected low-grade gliomas. *Neuroradiology* 2005; 47:887-91.
 11. Bourdillon P, Hlaiheli C, Guyotat J, Guillotton L, Honnorat J, Ducray F et al. Prediction of anaplastic transformation in low-grade oligodendrogliomas based on magnetic resonance spectroscopy and 1p/19q codeletion status. *J Neurooncol*. 2015; 122(3):529-37.
 12. Hollingworth W, Medina LS, Lenkinski RE, Shibata DK, Bernal B, Zurakowski D, et al. A systematic literature review of magnetic resonance spectroscopy for the characterization of brain tumors. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2006; 27:1404-11.
 13. Rao PJ, Iyoti R, Mews PJ, Desmond P, Khurana VG. Preoperative magnetic resonance spectroscopy improves diagnostic accuracy in a series of neurosurgical dilemmas. *Br J Neurosurg*. 2013; 27(5):646-53.
 14. Law M, Yang S, Wang H, Babb JS, Johnson G, Cha S, et al. Glioma grading: sensitivity, specificity and predictive values of perfusion MR imaging and proton MR spectroscopy imaging compared with conventional MR imaging. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2003; 24:1989-98.
 15. Guillevin R, Herpe G, Verdier M, Guillevin C. Low-grade gliomas: the challenges of imaging. *Diagn Interv Imaging*. 2014; 95(10):957-63.
 16. Soffietti R, Baumert BG, Bello L, von Deimling A, Duffau H, Frénay M, et al. Guidelines on management of low grade gliomas: report of an EFNS-EANO Task Force. *Eur J Neurol*. 2010;17:1124-33.
 17. Zonari P, Baraldi P, Crisi G. Multimodal MRI in the characterization of glial neoplasms: the combined role of single-voxel MR spectroscopy, diffusion imaging and echo-planar perfusion imaging. *Neuroradiology*. 2007; 49:795-803.
 18. Fouke SJ, Benzinger T, Gibson D, Ryken TC, Kalkanis SN, Olson JJ. The role of imaging in the management of adults with diffuse low grade glioma: A systematic review and evidence-based clinical practice guideline. *J Neurooncol*, 2015; 125(3):457-79.
 19. Ali ZS, Lang SS, Sutton LN. Conservative management of presumed low-grade gliomas in the asymptomatic pediatric population. *World Neurosurg*. 2014 Feb;81(2):368-73.
 20. Setzer M, Herminghaus S, Marquardt G, Tews DS, Pilatus U, Seifert V, et al. Diagnostic impact of proton MR-spectroscopy versus image-guided stereotactic biopsy. *Acta Neurochir (Wien)*. 2007; 149:379-386.
 21. Cuccarini V, Erbetta A, Farinotti M, Cuppini L, Ghielmetti F, Pollo B, et al. Advanced MRI may complement histological diagnosis of lower grade gliomas and help in predicting survival. *J Neurooncol*. 2016; 126(2):279-88.

Enfermedad trofoblástica gestacional: Revisión diagnóstica y terapéutica.

Andrea Sumba¹, Mateo Godoy², Jaime Silvera³, Isabel Alonso⁴

RESUMEN

El objetivo de este trabajo es la revisión de la forma de presentación, diagnóstico y establecer el algoritmo terapéutico de esta patología; en la unidad de referencia del país, Centro Hospitalario Pereira Rossell (CHPR), para el manejo de las patologías gineco-obstétricas. La Enfermedad Trofoblástica gestacional es un espectro de patologías benignas como la mola hidatiforme (completa, incompleta o invasiva), lesión trofoblástica benigna (nódulo del sitio placentario, sitio placentario exagerado) y malignas como la neoplasia trofoblástica gestacional que incluye el tumor del sitio placentario, coriocarcinoma y el tumor trofoblástico epiteliode.

Entre un 9-20% de las pacientes no evolucionan bien luego del legrado y son éstas las que tienen un mayor riesgo de Neoplasia Trofoblástica Gestacional (NTG).

Todas estas patologías tienen puntos en común, se originan de la placenta, producen Hemoglobina Coriónica Humana subunidad Beta (BhCG) pueden destruir al órgano de origen, dar metástasis, y responden a Quimioterapia. La mayoría de las pacientes responden al tratamiento óptimo (legrado aspirativo, cirugía, quimioterapia, según el caso y riesgo), que lleva a una disminución de los niveles de BhCG a rangos indetectables, logrando en muchos casos la curación de la enfermedad, llegando así a obtener largas sobrevividas.

Key Words: Enfermedad trofoblástica gestacional, neoplasia, Metotrexato, Embarazo molar, EMA-CO.

ABSTRACT

The objective of this review is explain the form of presentation, diagnosis and elaboration a therapeutic algorithm of this pathology in the reference unit of the country, Centro Hospitalario Pereira Rossell (CHPR), for the management of gynecological-obstetric pathologies. The gestational trophoblastic disease is a spectrum of benign pathologies such as hydatidiform mole (complete, incomplete or invasive), benign trophoblastic lesion (placental site nodule, exaggerated placental site) and malignant as the gestational trophoblastic neoplasm that includes placental site tumor, choriocarcinoma and the epithelioid trophoblastic tumor.

Between 9-20% of patients do not evolve well after curettage, and these are the ones with the highest risk of Gestational Trophoblastic Neoplasia (NTG).

All these pathologies have points in common, originate from the placenta, produce Human Chorionic Hemoglobin Beta Subunit (BhCG); can destroy the organ of origin, give metastasis, and respond to Chemotherapy. The majority of patients respond to the optimal treatment (aspiration curettage, surgery, chemotherapy, depending on the case and risk), which leads to a reduction in BhCG levels to undetectable ranges, achieving in many cases the cure of the disease, thus eaching to get long lifetimes.

Key words: Gestational trophoblastic disease, neoplasia, Methotrexate, Molar pregnancy, EMA-CO.

1. Posgrado de Oncología Médica. Facultad de Medicina, Universidad de la República, Montevideo-Uruguay. 2. Residente de Oncología Médica. Facultad de Medicina, Universidad de la República, Montevideo-Uruguay. 3. Oncólogo de la Unidad de Oncología Médica, Centro Hospitalario Pereira Rossell. Hospital de la Mujer. ASSE. 4. Oncóloga Médico. Jefa de la Unidad de Oncología Médica, Centro Hospitalario Pereira Rossell. Hospital de la Mujer. ASSE

DEPARTAMENTO: Trabajo realizado en el Centro Hospitalario Pereira Rossell. Bulevar General Artigas 1550 C.P. 11600 Montevideo. Uruguay. e-mail: oncomed.chpr@gmail.com

CORRESPONDENCIA: Andrea Sumba. Pedro Escuder Nuñez 2330. Apartamento 106. 11600 Montevideo. Uruguay. e-mail: andysum1991@gmail.com.

INTRODUCCIÓN

La enfermedad trofoblástica gestacional (ETG) es un conjunto de enfermedades que tienen en común la hiperproliferación de células trofoblásticas, luego de una fertilización anormal. El espectro de esta patología incluye la mola hidatiforme (completa, incompleta o invasiva), lesión trofoblástica benigna (nódulo del sitio placentario, sitio placentario exagerado) y la neoplasia trofoblástica gestacional (NTG) que engloba el tumor del sitio placentario, coriocarcinoma y el tumor trofoblástico epitelioide.

REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA

Se realizó una búsqueda bibliográfica en los motores de PUBMED y MEDLINE. Se establecieron los siguientes filtros de búsqueda. Publicaciones de menos de 5 años. Publicaciones originales, revisiones y metaanálisis. Publicaciones en idioma inglés, portugués, alemán y en español. Las palabras claves utilizadas fueron: enfermedad trofoblástica gestacional, mola hidatiforme, coriocarcinoma, neoplasia trofoblástica gestacional.

EPIDEMIOLOGÍA

La incidencia en Uruguay de embarazo molar es similar a EUA con 1 cada 1100 embarazos y para el coriocarcinoma: 1/160.000 embarazos normales 1/15.000 abortos 1/40 embarazo molar.¹

FACTORES DE RIESGO

La edad es un factor de riesgo, las mujeres adolescentes y mayores de 35 tienen un riesgo aumentado de desarrollar una mola completa durante el embarazo, si la edad es mayor a 40 años el riesgo se incrementa 7 veces.² Los antecedentes de ETG, la raza, la región geográfica y los abortos previos también han demostrado asociación estadísticamente significativa.³ Los anticonceptivos orales se han asociado a mayor riesgo de mola parcial y con respecto a la herencia, el síndrome de la mola hidatiforme recurrente familiar (FRHM) es un raro trastorno recesivo somal con mutaciones en NLRP7 (70% de los casos) o KHDC3L (5% de los casos) que puede conducir a embarazos molares completos recurrentes.⁴

ETIOPATOGENIA

Dentro de la etiopatogenia de los embarazos molares, se ha demostrado que tienen un desequilibrio o exceso de material genético paterno versus materno.

En la mola completa se pierde el material genético de los ovocitos y lo más frecuente es que sea fertilizado por 2 espermatozoides por lo que tienen ADN paterno, diploide pudiendo ser 46XX 46XY. Las molas parciales tienen un cariotipo que es generalmente triploide (69XXY o 69XXY), el cual puede producirse por polispermia (el ovocito es fertilizado por 2 espermatozoides) o un ovocito fertilizado por un espermatozoide diploide, o la fertilización de un ovocito diploide.

Se ha demostrado que la amplificación, el silenciamiento de genes supresores como p53, p21, Rb y la sobreexpresión de diversos productos de oncogenes, como c-erbB-2, c-myc, c-fms y mdm-2, se asocian con un mayor índice de proliferación, un comportamiento más agresivo y el desarrollo de malignidad en la enfermedad trofoblástica gestacional.^{5,6}

En cuanto a la mola invasora se puede destacar que son diploides o aneuploides, presentan un crecimiento trofoblástico excesivo y una gran capacidad de invasión local en el miometrio e incluso hasta el peritoneo, parametrios y cúpula vaginal adyacente.⁷ Dentro de la neoplasia trofoblástica gestacional (NTG) el coriocarcinoma tiene un cariotipo aneuploide y el 75% tiene un cromosoma Y, es un tumor anaplásico epitelial puro, que por su crecimiento y metástasis se comporta como un sarcoma.⁸

En los tumores del sitio placentario es raro y se caracteriza por el predominio de células citotrofoblásticas, y en inmunohistoquímica se encuentran muchas células productoras de prolactina y pocas de gonadotropinas, por lo cual la producción de BhCG es variable o ausente, son quimioresistentes, un tercio tienen metástasis al diagnóstico y los sitios de diseminación son pulmón, pelvis, ganglios linfáticos. En cuanto al tumor trofoblástico epitelioide, es una variante que se desarrolla a partir de la transformación neoplásica del trofoblasto extravellado, su comportamiento varía de benigno a maligno y se disemina preferentemente a los pulmones.⁷

PRESENTACIÓN CLÍNICA

Todas las patologías que se engloban en la ETG tienen en común la amenorrea, la metrorragia del primer trimestre y síntomas de gestosis. La mola parcial generalmente el útero es pequeño para la edad gestacional, presentan bajo niveles de hCG, y las complicaciones médicas son raras con riesgo de transformación maligna de menos del 5%. En la mola completa el útero es 50% más grande para la edad gestacional, el nivel de BhCG es alto al debut, las complicaciones médicas ocurren aproximadamente en un 25% e incluyen hipertensión, hipertiroidismo, anemia, hiperemesis gravídica. Los quistes teco-luteí-

nicos se originan como producto de altas concentraciones de BhCG. La embolización trofoblástica es una presentación clínica extremadamente atípica, la cual se manifiesta con dolor torácico, disnea, taquipnea y taquicardia.⁹

El riesgo de progresar a Neoplasia Trofoblástica Gestacional es significativo para las molas completas y está alrededor del 15% al 20% si no cursa con factores de riesgo, pero asciende al 30% si presenta niveles de BhCG mayores de 100.000 IU/Lt, crecimiento uterino exagerado para la edad gestacional, quistes teco-luteínicos > 6 cm y edad mayor a 40 años.¹⁰ El tumor del sitio placentario es raro, se observan menos invasión vascular, necrosis y hemorragia que en el coriocarcinoma, secreta lactógeno placentario y poca BhCG.¹¹

DIAGNÓSTICO.

Es un diagnóstico de sospecha clínica y confirmación paraclínica e histopatológica. El primer examen a solicitar ante la sospecha clínica, es la cuantificación de BhCG que, dada su alta sensibilidad y especificidad, es de gran utilidad en el diagnóstico y seguimiento. Su determinación se puede efectuar en plasma y en orina, cuando se observan cifras \geq 200.000 mUI/ml en el primer trimestre de un embarazo son de alto índice de sospecha de ETG.

La ecografía es el gold standard, aporta información sobre el contenido uterino, aspecto de los ovarios, así como sobre una posible invasión miometrial. La ausencia de estructuras embrionarias en la mola completa y la cavidad ocupada por ecos de baja amplitud, que corresponden al tejido trofoblástico proliferado.¹² Es la imagen típica de "tormenta de nieve" o "panal de abejas" son hallazgos que se vinculan con la presencia de una ETG. Se puede solicitar la determinación de TSH, T3, T4, por la relación directa de la enfermedad con la crisis tirotóxica. El estudio anatomopatológico, el cual se obtiene luego de la realización de un legrado o histerectomía se debe complementar con estudio genético.

Cuando se diagnostica de coriocarcinoma se debe solicitar: TAC o RNM Encefálica y TAC de Abdomen y Tórax debido al alto riesgo de metástasis por diseminación hematogena a pulmones, hígado, pely y cerebro.

ESTADIFICACIÓN.

Para lograr consenso y permitir el análisis comparativo de las diferentes poblaciones, se crearon criterios que fueron propuestos propuestos por la Federación Internacional de Ginecólogos y Obstetras

(FIGO) en el año 2000, la cual propone un sistema único de estadificación, a esto se sumó los factores pronósticos modificados por la Organización Mundial de la Salud estableciendo un sistema que permite clasificarla en bajo (4), intermedio (5-7) y alto riesgo (8). (Tabla 2-3)

MANEJO DE LA NEOPLASIA TROFOBLÁSTICA GESTACIONAL.

La evacuación quirúrgica del útero (legrado de succión) es el pilar principal de tratamiento en la enfermedad molar completa y parcial. Sin embargo, una histerectomía es una opción para pacientes que han completado la maternidad. Después de la evacuación de un embarazo molar, si los niveles de BhCG aumentan o permanecen elevados durante varias semanas, el paciente se clasifica como una NTG.¹¹ Los criterios establecidos por la FIGO son:

1.-Niveles de BhCG mantenidos dentro de más o menos el 10% del resultado anterior, en cuatro mediciones durante un período de 3 semanas.

2.-El nivel de BhCG aumenta más del 10% en tres valores durante un período de dos semanas.
3.-Persistencia de BhCG en suero detectable durante más de 6 meses después de la evacuación molar.

Luego se debe determinar si es la NTG es de alto o bajo riesgo (considerando los criterios de la OMS), ya que difieren en el manejo oncoespecífico. Las neoplasias de bajo riesgo se incluye el estadio I según la FIGO, o aquellos estadios II-III con puntaje menor a 7. Para este grupo se aconseja el uso de monomioterapia con metotrexate o la actinomicina D, no existe un consenso de cuál es superior, pero ambas han mostrado altas tasas de curación, con diferente perfil de toxicidad.^{13 14}

De todas las formas existentes de administración del metotrexato, se prefiere aquella a una dosis de 1mg/kg IM o IV, los días 1, 3, 5 y 7, intercalado con ácido fólico 24 hs luego de administrado el metotrexate o el régimen de 25/35 mg/m² dos veces por semana. Es importante tener en cuenta que no existe un régimen óptimo, quedando a elección del oncólogo tratante.^{15 16} La probabilidad del éxito del régimen semanal depende del puntaje de la OMS, generalmente es exitoso en el 70% de los pacientes con un puntaje de la OMS de 0-1, sin embargo, la tasa de éxito recae en 40% para un puntaje de la OMS de 2-4 y 12% para un puntaje de la OMS de 5-6.

La actinomicina D también se puede usar como segunda línea luego del metotrexate; esto es debido a la cantidad de efectos adversos que ella presenta, entre ellos: hiperemesis, alopecia y el riesgo de lesión tisular local si ocurre extravasación. Esta droga mostró una tasa de respuesta completa del 44% cuando

el puntaje de la OMS fue 5-6 y puede ser una opción para las mujeres con mayor riesgo de resistencia a la terapia de agente único con metotrexato.

Debido a los problemas asociados con la toxicidad asociado al régimen de 750 ug/m² semanal, generalmente se usa actinomicina D administrado en dosis "pulsadas" 1.25 mg / m² cada dos semanas.^{17,18}

Después de lograr la remisión completa (tres valores semanales consecutivos de hCG menos de 5 mUI / ml), se debe administrar terapia de consolidación para prevenir una recaída. Esto generalmente consiste en tres ciclos del último régimen utilizado. Además, la BhCG debe medirse mensualmente hasta que el monitoreo haya mostrado un año de niveles normales.

En cuanto a la enfermedad de alto riesgo, la misma incluye a aquellas neoplasias E IV o E II- III con un puntaje mayor a 7. Cabe destacar que el Sistema de puntaje pronóstico de la OMS no es aplicable a pacientes con tumor trofoblástico del sitio placentario o tumor trofoblástico epitelioide, sin embargo, se organizan según la clasificación FIGO.¹⁹

Dada la alta tasa de resistencia a la monoquimioterapia que existe en las neoplasias de alto riesgo, se prefiere el uso de varias drogas como tratamiento de primera línea. El régimen EMA-CO (etopósido, metotrexato, actinomicina D, intercalado con ciclofosfamida y vincristina) es el de elección para estas pacientes, ya que demostró buenas tasas en respuestas completas y de supervivencia a largo plazo.^{20,26}

El tratamiento con EMA-CO debe administrarse cada dos o tres semanas. Aunque puede ser necesario un retraso en el tratamiento o una reducción de la dosis debido a los efectos secundarios, se deben evitar por la asociación a resultados subóptimos.

El tratamiento debe continuar hasta que el nivel de hCG se vuelva indetectable y se mantenga así durante tres semanas consecutivas. Posteriormente se debe administrar al menos tres ciclos de EMA-CO como terapia de consolidación para reducir el riesgo de recaída.²⁰

Para aquellos pacientes que tienen un score de puntuación mayor a 12, el régimen EMA-CO se modifica y se sustituye la ciclofosfamida y vincristina, por el cisplatino etopósido.

Los pacientes con tumor trofoblástico del sitio placentario o tumor trofoblástico epitelioide deben tratarse con una combinación de cirugía y quimioterapia. Generalmente se administran regímenes de agentes múltiples, que incluyen etopósido y metotrexate más actinomicina D que se alternan con ciclofosfamida y vincristina.^{6,21}

Las metástasis encefálicas se asocian a un pobre pronóstico, particularmente cuando también hay metástasis hepáticas.^{22,23} La supervivencia global en

pacientes con metástasis del SNC es tan baja como 67%, logrando llegar al 75% cuando se suma la radioterapia total del cerebro (30 Gy en fracciones de 2 Gy) con o sin metotrexato intratecal más quimioterapia. EMA-EP es el más comúnmente utilizado en esta situación y tiene una tasa de curación superior al 75%, pero agrega mayor toxicidad.²¹

Todas las mujeres con diagnóstico de neoplasia trofoblástica gestacional de alto riesgo deben controlarse con mediciones seriadas de BhCG a intervalos semanales durante la terapia. Una tasa de disminución lenta sugiere la posibilidad de quimiorresistencia, la cual ocurre en un 25% de los casos de ETG de alto riesgo.

Los factores que predisponen al paciente a la resistencia y recaída incluyen la cantidad de ciclos de consolidación administrados, el diagnóstico clínico-patológico de coriocarcinoma, el nivel inicial de BhCG, la diseminación de la enfermedad (el cerebro, el hígado y las metástasis gastrointestinales tienen peor pronóstico) y los puntajes de riesgo de la OMS.²⁴ La mayoría de estos pacientes son rescatables mediante quimioterapia adicional; sin embargo, el 20% de los pacientes eventualmente se volverán resistentes al tratamiento y morirán.

La NTG quimiorresistente ocurre cuando se presenta una meseta de la BhCG durante 3 semanas (definida como una leve disminución de BhCG del 10% o menos durante 3 semanas consecutivas) o porque se produjo un aumento de sus niveles de más del 20% durante 2 semanas consecutivas con o sin desarrollo de nuevas metástasis, a menudo mientras el paciente está recibiendo tratamiento. La NTG recidivante ocurre cuando hay al menos dos niveles elevados de BhCG en ausencia de embarazo después de alcanzar un período de valores normales de BhCG con el tratamiento.²⁴

Para los pacientes con NTG de bajo riesgo que habían sido resistentes al agente único metotrexato, comúnmente se usa actinomicina-D logrando tasas de respuesta del 60%, pero, si tienen niveles de BhCG mayor de 100 IU / L son rescatados con quimioterapia combinada con MAC (metotrexato, actinomicina-D, ciclofosfamida) o EMA-CO (etopósido, metotrexato, actinomicina-D, ciclofosfamida, vincristina) de forma adicional logrando tasa de respuesta del 99%.

El FIGO CancerReport 2012 sugirió el uso del protocolo EMA-EP para pacientes resistentes a EMA-CO o que tienen una recurrencia después de quimioterapia multifarmacológica previa.²⁵ Alternativamente, EMA se puede usar con cisplatino y doxorubicina. Para casos resistentes a EMA-EP, se pueden considerar otros regímenes de quimioterapia (Tabla 4) asociado con diferente perfil de efectos secundarios.²⁶

La enfermedad recurrente indica el fracaso de la quimioterapia previa, se presenta en el 2,5% de los

pacientes con enfermedad no metastásica, el 3,7% de los pacientes con enfermedad metastásica de buen pronóstico y el 13% de los pacientes con enfermedad metastásica de pronóstico precario. Casi todas las recurrencias ocurren dentro de los 3 años posteriores a la remisión (85% antes de los 18 meses).²⁵ La recaída después del fracaso de la quimioterapia previa coloca automáticamente al paciente en la categoría de alto riesgo y se deben considerar otros planes de quimioterapia. (Tabla 4) Un grupo selecto de pacientes con neoplasia trofoblástica gestacional resistente a la quimioterapia y clínicamente detectable puede beneficiarse de la cirugía de rescate.

ROL DE LA CIRUGÍA

La cirugía en la enfermedad resistente juega un papel crítico en el rescate de estos pacientes. En una serie, el 39% de los pacientes se sometieron a resección de focos de metástasis lograron una tasa de supervivencia a largo plazo del 82%. Aproximadamente el 90% de los pacientes con resistencia primaria a los medicamentos o recidiva se puede curar con histerectomía para eliminar la enfermedad, con o sin anexectomía y linfadenectomía más dosis altas de quimioterapia.²⁷ En las metástasis pulmonares resistentes a tratamiento se debe considerar la toracotomía y resección pulmonar, que han logrado tasa de remisión de hasta 90%.²⁸

VIGILANCIA

El riesgo de embarazo molar en el futuro es de aproximadamente 1% para las mujeres que respondieron bien al tratamiento y en general, después 6 meses sin recurrencia, los pacientes pueden concebir sin aumento de riesgo, aunque se recomienda una estrecha vigilancia durante futuros embarazos. Se recomienda la monitorización de BhCG, durante el tratamiento se solicita 1 vez por semana, una vez alcanzado el valor cero se debe solicitar una vez por mes durante 6 meses y luego una vez cada 2 meses hasta el año. Se debe recordar que la mayoría son mujeres jóvenes y fértiles por lo que se administra conjuntamente anticonceptivos orales para evitar la estimulación folicular, se recomienda su uso por 12 meses luego de la normalización de los niveles de BhCG, como no se ha demostrado un aumento de riesgo de ETG recurrente dentro de 6 a 12 meses en la paciente de bajo riesgo parecería seguro recomendar 6 meses de anticoncepción es este grupo de pacientes.

BIBLIOGRAFÍA

1. Fagnoni JC. Enfermedad trofoblástica, Mola hidatiforme. Monografía de Asistente. Facultad de Medicina de la Universidad de la República, 1997.
2. Smith H. Epidemiología y tendencias de las enfermedades trofoblásticas gestacionales. In: Gabbe S, Scout J, eds. Actualización en enfermedades trofoblásticas gestacionales. México: McGrawHill Interamericana; 2003. p. 517-30.
3. Alonso I. Enfermedad trofoblástica. En: Musé I, Viola Alles A, Sabini G.(eds) Aspectos prácticos de la clínica oncológica. Montevideo: Sudamericana, 2004. p. 299-304.
4. Sills ES, Obregon-Tito AJ, Gao H. McWilliams TK, Gordon AT, Adams CA, et al. Pathogenic variant in NLRP7 (19q13.42) associated with recurrent gestational trophoblastic disease: Data from early embryo development observed during in vitro fertilization. *Clin Exp Reprod Med.* 2017 Mar;44(1):40-46. doi: 10.5653/cerm.2017.44.1.40. Epub 2017 Mar 31.
5. Fulop V, Mok SC, Genest DR, Gati I, Doszpod J, Berkowitz RS. p53, p21, Rb and mdm2 oncoproteins. Expression in normal placenta, partial and complete mole, and choriocarcinoma. *J Reprod Med.* 1998;43(2):119-27.
6. Li HW, Tsao SW, Cheung AN. Current understandings of the molecular genetics of gestational trophoblastic diseases. *Placenta.* 2002;23(1):20-31.
7. Santaballa Y, García A, Herrero A, Laínez N, Fuentes J, De Juan A, et al. SEOM clinical guidelines in gestational trophoblastic disease (2017) *Clin Transl Oncol.* 2018; 20(1): 38–46. Published online 2017 Nov 17. doi: 10.1007/s12094-017-1793-0
8. Tse KY, Chiu KWH2, Chan KKL et al. A case series of five patients with pure or mixed gestational epithelioid trophoblastic tumors and a literature review on mixed tumors. *Am J Clin Pathol.* 2018 Aug 30;150(4):318-32.
9. Ezpeleta J, Cousillas A. Enfermedad trofoblástica gestacional Aspectos clínicos y morfológicos. *Rev esp patol.* 2002; 35(2): 187-202.
10. Fagnoni JC. Diagnóstico y Tratamiento Enfermedad trofoblástica gestacional. *Arch Ginecol Obstet.* 2015; 53 (3): 36-50.
11. Horowitz NS, Goldstein DP, Berkowitz RS. Placental site trophoblastic tumors and epithelioid trophoblastic tumors: Biology, natural history, and treatment modalities. *Gynecol Oncol.* 2017 Jan; 144(1):208-214. doi: 10.1016/j.ygyno.2016.10.024. Epub 2016 Oct 24.

12. Lin LH, Bernardes LS, Hase EA, Fushida K, Francisco RP. Doppler ultrasound useful for evaluating gestational trophoblastic disease? *Clinics (Sao Paulo)*. 2015 Dec; 70(12):810-5. doi: 10.6061/clinics/2015(12)08.
13. Banerjee D, Barsode SD, Basu P. Management of gestational trophoblastic diseases-an update. *Rev Recent Clin Trials*. 2015;10(4):255-62.
14. Lawrie TA1, Alazzam M, Tidy J, Hancock BW, Osborne R. First-line chemotherapy in low-risk gestational trophoblastic neoplasia. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016 Jun 9;(6):CD007102. doi: 10.1002/14651858.CD007102.pub4.
15. McNeish IA, Strickland S, Holden L, Rustin GJ, Foskett M, Seckl MJ, et al. Low-risk persistent gestational trophoblastic disease: outcome after initial treatment with low-dose methotrexate and folinic acid from 1992 to 2000. *J Clin Oncol*. 2002;20(7):1838-44.
16. Bruce S, Sorosky J. Gestational trophoblastic disease. *Stat Pearls* December 4, 2017. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK430685/> [Consultado: 6 de marzo de 2019].
17. Li L, Wan X, Feng F, Ren T, Yang J, Zhao J, et al. Pulse actinomycin D as first-line treatment of low-risk post-molar non-choriocarcinoma gestational trophoblastic neoplasia. *BMC Cancer*. 2018 May 23;18(1):585. doi: 10.1186/s12885-018-4512-5.
18. Osathanondh R, Goldstein DP, Pastorfide GB. Actinomycin D as the primary agent for gestational trophoblastic disease. *Cancer*. 1975;36(3):863-66.
19. Benedet JL (ed). FIGO Committee on Gynecologic Oncology. Staging classifications and clinical practice guidelines of gynecologic cancers. 3d; 2003.
20. Escobar PF, Lurain JR, Singh DK, Bozorgi K, Fishman DA. Treatment of high-risk gestational trophoblastic neoplasia with etoposide, methotrexate, actinomycin D, cyclophosphamide, and vincristine chemotherapy. *Gynecol Oncol*. 2003 Dec;91(3):552-7.
21. Ghaemmaghami F, Modares M, Arab M, Behtash N, Moosavi AZ, Khanafshar N, et al. EMA-EP regimen, as first line multiple agent chemotherapy in high-risk GTT patients (stage II-IV). *Int J Gynecol Cancer*. 2004 Mar-Apr;14(2):360-5.
22. Zong L, Yang J, Wang X, Kong Y, Ren T, Zhao J, et al. Management and prognosis of patients with liver metastases from gestational trophoblastic neoplasia: a retrospective cohort study. *Cancer Manag Res*. 2018 Mar 23;10:557-563. doi: 10.2147/CMAR.S160606
23. Piura E, Piura B. Brain metastases from gestational trophoblastic neoplasia: review of pertinent literature. *Eur J Gynaecol Oncol*. 2014;35(4):359-67.
24. Alazzam M, Tidy J, Osborne R, Coleman R, Hancock BW, Lawrie TA. Chemotherapy for resistant or recurrent gestational trophoblastic neoplasia. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016 Jan 13;(1):CD008891. doi: 10.1002/14651858.CD008891.pub3
25. Ngu SF, Chan KK. Management of Chemoresistant and Quiescent Gestational Trophoblastic Disease. *Curr Obstet Gynecol Rep*. 2014 Jan 4;3:84-90. eCollection 2014.
26. Cátedra de Oncología Médica. Pautado de Oncología Médica. Montevideo: 2016. p339
27. Lima LLA, Padron L, Câmara R, Sun SY, Rezende J Filho, Braga A. The role of surgery in the management of women with gestational trophoblastic disease. *Rev Col Bras Cir*. 2017 Jan-Feb;44(1):94-101. doi: 10.1590/0100-69912017001009.
28. EsselKG, Bruegl A, Gershenson DM, Ramondetta LM, Naumann RW, Brown J. Salvage chemotherapy for gestational trophoblastic neoplasia: Utility or futility? *Gynecol Oncol*. 2017 Jul;146(1):74-80. doi: 10.1016/j.ygy-no.2017.04.017. Epub 2017 May 2

TABLA 1. Diferencias entre mola completa y parcial.

TABLA 1. Diferencias entre mola completa y parcial.

	Mola completa	Mola parcial
<i>Cariotipo</i>	46 XX o 46 XY	69 XXX o 69 XXY
<i>Tejido fetal</i>	Ausente	Presente
<i>Edema de vellosidades</i>	Difusa	Variable
<i>Riesgo de transformación maligna</i>	<5%	20%

Elaborado por los autores.

TABLA 2. Estadificación de la FIGO. Clasificación FIGO 2000

ESTADIO I	Enfermedad confinada al útero
ESTADIO II	Extensión a vagina o anexos (limitado a estructuras genitales)
ESTADIO III	Extensión pulmonar, con o sin estructuras genitales involucradas
ESTADIO IV	Todos los demás sitios metastásicos

Fuente: The New FIGO 2000. Staging and risk factor scoringsystemforgestationaltrophoblasticdisease: description and criticalassessment. Int J. GynecolCancer 2000:11:73.

Tabla 3. Clasificación de riesgo FIGO/OMS para la Enfermedad Trofoblástica gestacional.

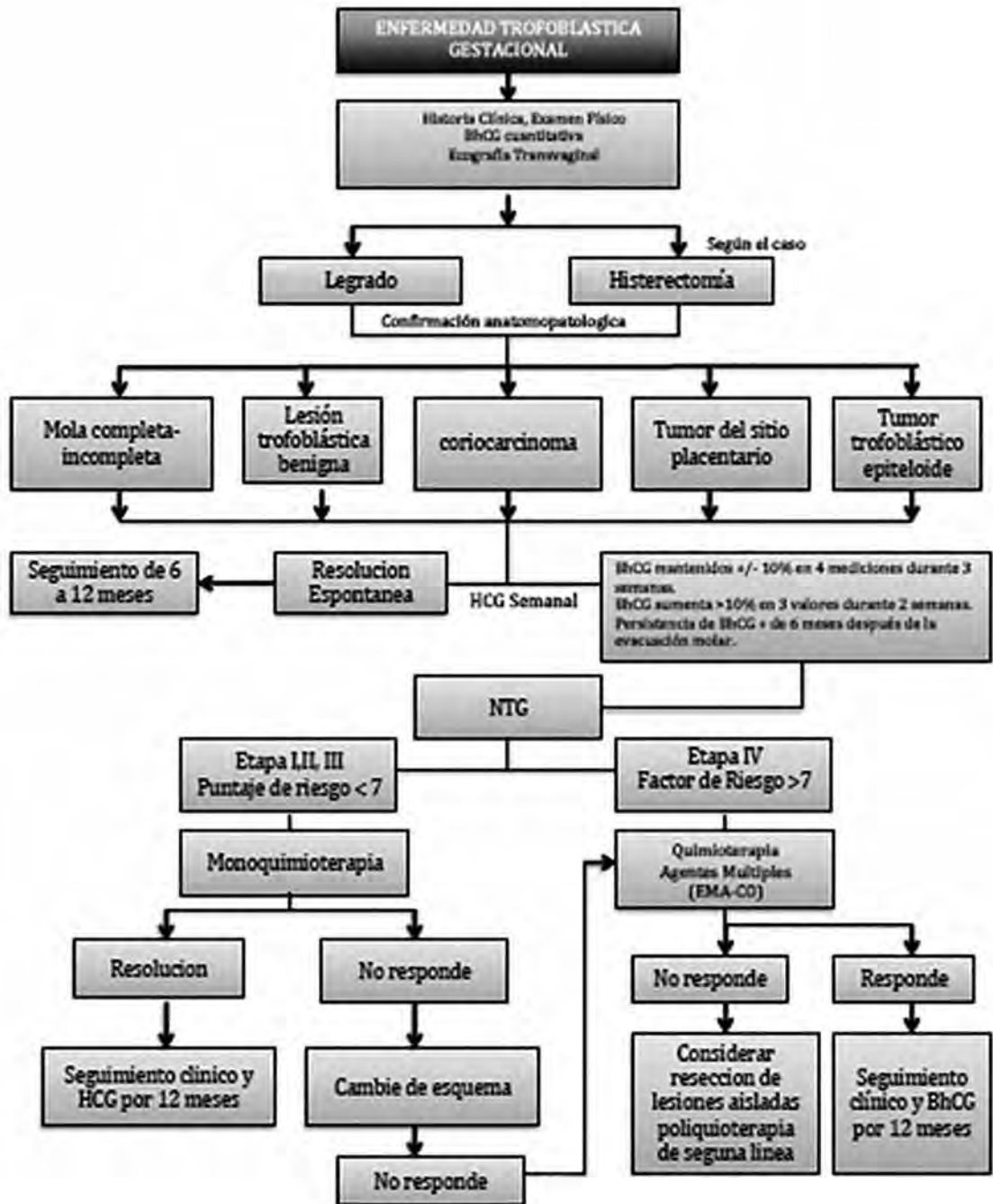
CARACTERÍSTICAS	0	1	2	4
Edad	<40 años	>= 40 años		
Embarazo previo intervalo entre embarazos previos	<4	aborto 4-6	término 7-12	>12
BhCG pre tratamiento	<1000	1000-10.000	>10.000-100.000	>100.000
Tamaño de la masa tumoral mayor		3-4	>=5	
Sitio de metástasis	Pulmón	Bazo, riñón	T digestivo	SNC, hígado
Número de metástasis identificadas		1-4	5-8	>8
Quimioterapia previa fallida			Una droga	Dos o más

Fuente: The New FIGO 2000. Staging and risk factor scoringsystemforgestationaltrophoblasticdisease: description and criticalassessment. Int J. GynecolCancer 2000:11:73.

TABLA 4. ESQUEMAS DE QUIMIOTERAPIA

NTG BAJO RIESGO	
METRO TEXATO	1 mg/kg i/m o i/v los días 1 – 3 – 5 – 7 Leucovorin 0,1 mg/kg i/m o i/v los días 2 – 4 – 6 – 8
	50 mg/m ² i/m o i/v semanal
ACTINOMICINA	1,25 mg/m ² i/m o i/v cada 14 días.
NTG ALTO RIESGO	
EMA-CO	Etopósido 100 mg / m 2 IV días 1 y 2 Metotrexate en bolo IV de 100 mg /m 2 seguido de 200 mg /m ² IV durante 12 horas el día 1 Actinomicina D - Bolo IV de 0.5 mg los días 1 y 2 Leucovorin 15 mg IV, VO, IM cada 6h por 4 dosis, luego del comienzo del MTX Ciclofosfamida 600 mg / m 2 IV el día 8 Vincristina 1.0 mg / m 2 IV el día 8.
RESISTENCIA AL EMA-CO	
EMA-EP	Etopósido Metotrexate, Actinomicina D, Epirubicina, Cisplatino
TP-TE	Paclitaxel Cisplatino- Paclitaxel- Etopósido
ICE	Ifosfamida, Cisplatino, Etopósido
PEB	Bleomicina, Etopósido, Cisplatino
FAEV	Floxuridina, Dactinomicina, Etopósido, Vincristina
FA	5- Flourouracilo, Actinomicina
EMA-POMB	Etopósido, Metotrexate, Actinomicina D, Platinos, Vincristina, Metotrexate, Bleomicina.

Elaborado por el autor.



Elaborado por los autores.

MELANOMA e INMUNOTERAPIA

Suraj Samtani¹, Mauricio Burotto², Osvaldo Arén³

1. INTRODUCCION

Melanoma es una neoplasia que se ha convertido en un problema mundial en los últimos años. La incidencia del melanoma maligno ha aumentado en todo el mundo, lo que ha generado un importante problema socioeconómico. La incidencia de melanoma varía de acuerdo a localización geográfica, siendo las incidencias más altas en países como Australia, Nueva Zelanda, Norte América y Europa del norte (1). Diversos factores de riesgo se han asociado a la predisposición de desarrollar esta neoplasia, siendo indiscutiblemente el factor ambiental modificable más importante la exposición a luz ultravioleta.

2. SISTEMA INMUNE Y MELANOMA

El sistema inmunitario humano genera una respuesta endógena natural a las células extrañas, particularmente las células neoplásicas altamente inmunogénicas, a través de una serie compleja de respuestas. Estos implican la presentación de antígenos del cáncer a las células T a través de células presentadoras de antígeno (CPA), y activación de las células T, inmunomodulación e infiltración de células T en lechos tumorales. Además existe un reconocimiento de células neoplásicas por las células T, desarrollo de una respuesta del sistema inmune innato e inmunidad humoral permitiendo que las células T efectoras, otras células inmunitarias endógenas y los anticuerpos contra el tumor actúen en conjunto para eliminar las células neoplásicas (2). Tradicionalmente, las CPA de clase I del complejo de histocompatibilidad principal (MHC), por ejemplo las células dendríticas (CD), presentan antígeno al linfocito T CD 8. Esto se traduce en la producción de una respuesta inmunitaria citotóxica celular contra antígenos considerados

extraños para el sistema inmune. Una limitación de la inmunoterapia del cáncer es que los antígenos de tumores naturales provocan respuestas de células T relativamente débiles, ya que las células T de alta afinidad tienden a ser tolerantes a estos antígenos (3).

Los antígenos considerados débiles y fuertemente inmunogénicos en las células neoplásicas permiten múltiples estrategias de evasión. Se sospecha que esto se debe a factores moduladores en el microambiente tumoral que subvierten la respuesta de células T antitumoral existente. A continuación se describen importantes factores inmunomoduladores del tumor. La proteína 4 asociada a los linfocitos T citotóxicos (CTLA4), un regulador negativo de la activación de las células T (4), se expresa en respuesta a la reacción inmune e inhibe las respuestas inmunes. Se une a las moléculas B7 en CD y otras CPA, lo que inhibe la estimulación y la expansión de la respuesta inmune. Sin embargo, en las respuestas antitumorales, CTLA4 se convierte en un inhibidor del desarrollo de respuestas inmunitarias endógenas (4).

La muerte programada 1 (PD1), una proteína transmembrana expresada en células T, células B y células natural killer (NK), se une al ligando programado de muerte 1 y 2 (PDL1 / 2). Cuando se genera esta interacción, inhibe directamente la apoptosis de las células tumorales, causa el agotamiento de las células T efectoras periféricas y promueve la conversión de las células T efectoras en células T reguladoras (Tregs) (5). Las células neoplásicas que expresan PDL1 dificultan la capacidad de destrucción de las células T efectoras mediante señales inhibitorias. La interacción PDL1-PD1 funciona como un freno de la respuesta inmune. Esta interacción considera que las células T efectoras son ineficaces y conduce a la interrupción de la red de respuesta inmune al cáncer. Las células T reguladoras promueve la tolerancia

1. Departamento de Oncología Médica Instituto Nacional del Cáncer, Facultad de Medicina Clínica Alemana Universidad del Desarrollo Santiago, Chile. 2. Departamento de Oncología, Clínica Universidad Los Andes, Centro de Investigación Clínica, Bradford Hill, Santiago, Chile. 3. Centro de Investigación Clínica Bradfordhill, Santiago, Chile.
Correspondencia a: Osvaldo Arén .Email: osvaldo.aren@gmail.com

y suprime la función de las células T efectoras, y su infiltración en los tumores se correlaciona generalmente con una respuesta ineficiente del sistema inmune (6). Las células tumorales y estromales en los lechos tumorales liberan múltiples factores, como la adenosina y el ligando 28 de quimiocinas, que inhiben la función de las células T efectoras y atraen a las Treg, respectivamente. La inmunosupresión tumoral puede ser dirigida inhibiendo o agotando las Tregs. Los monocitos se desarrollan en la médula ósea y se transforman en macrófagos antes de ingresar al tejido. Estas poblaciones de macrófagos tisulares se pueden diferenciar en subtipos proinflamatorios, macrófagos activados por vía clásica estimuladas inducidas por Interferón (M1) o principalmente con acción antiinflamatoria (M2) (7). Los neutrófilos son los fagocitos circulantes más abundantes. Son las primeras células que se reclutan en sitios de inflamación. Sin embargo, un subconjunto de neutrófilos inhibe las respuestas de las células T a través del mactófago-1 antígeno (MAC1), limitando el daño al tejido del huésped durante la inflamación (8). La estrategia general para mejorar las respuestas inmunes es interrumpir el circuito supresor ya sea por inhibición o depleción de grupo de células específicas con potencial acción inhibitoria del sistema inmune.

3. INMUNOTERAPIA Y CANCER

Desde el inicio de la inmunoterapia contra el cáncer en el siglo XIX, las opciones de tratamiento han evolucionado para incluir el uso de anticuerpos monoclonales, inhibidores del punto de control inmunitario o inhibidores de checkpoint, células inmunes genéticamente modificadas que generan una respuesta oncológica, vacunas contra el cáncer y terapias combinadas que combinan la quimioterapia tradicional con uno de los enfoques anteriores. (5).

La era de la inmunoterapia obtuvo su primer gran auge en 1957 con el descubrimiento del interferón por Isaacs y Lindenmann (9), así como la fundación del Instituto de Investigación del Cáncer de Nueva York, dedicado al desarrollo de tratamientos inmunológicos para el cáncer. En 1998 y 2001, estudios proporcionaron pruebas clave acerca de la vigilancia inmunitaria específica del tumor mediada por células T, respuestas inmunitarias antitumorales y evidencia de escape inmune del tumor. Shankaran et al postulaba que los linfocitos y las funciones efectoras mediadas por IFN- γ colaboran para proteger contra el desarrollo de cánceres, además de una selección por parte del tumor ante células del sistema inmune con inmunogenicidad reducida (10).

En 1995 Leach, Allison et al, publicaron la función de CTLA-4 como punto de control (11). Catorce

años transcurrieron hasta que se presentó el estudio clínico que permitió la aprobación por parte de la FDA del revolucionario punto de control del inhibidor de control ipilimumab para el tratamiento del melanoma en estadio IV

4. QUIMIOTERAPIA, IL-2 E INTERFERON

A finales del siglo XIX, con el advenimiento de la quimioterapia y el desarrollo de fármacos como los antifolatos, los agentes alquilantes y los inhibidores de microtúbulos, se probó la primera experiencia de los tratamientos sistémicos (5). En 1968, una revisión de 650 casos de melanoma en Inglaterra describió al melfalán intraarterial como el tratamiento sistémico más efectivo disponible para el melanoma ampliamente diseminado. Su uso se reservó solo para casos avanzados y estuvo limitado por la alta toxicidad y la corta duración de la acción, por lo general menos de 3 meses. Los autores concluyeron en esta etapa que el uso de la quimioterapia era "difícil de conciliar el uso de tales agentes inmunosupresores tóxicos". (12)

En las décadas siguientes la FDA aprobó el agente alquilante dacarbazina (5- [3,3-dimetil-1-triazenil]-imidazol-4-carboxamida, o DTIC) en 1975 para el melanoma diseminado que se estableció como el nuevo tratamiento estándar. Un metaanálisis de 23 ensayos controlados aleatorios mostró que la tasa de respuesta objetiva (TRO) para 1,390 pacientes que recibían dacarbazina sola fue de 15.3%. La mayoría de estas respuestas fueron respuesta parcial (RP) (11.2% respuestas parciales [RP], 4.2% respuestas completas [RC]). (13). La temozolamida (TMZ), un profármaco oral del metabolito activo de la dacarbazina, se ha utilizado en el melanoma avanzado. Middleton et al presentó los resultados del estudio aleatorizado de fase III de temozolomida (TMZ) versus dacarbazina en el tratamiento de pacientes con melanoma maligno metastásico avanzado la TMZ mostró una mejoría en la sobrevida media libre de progresión (SLP), pero no se observaron diferencias en la sobrevida global (SG) ni en la tasas de respuesta (14).

La quimioterapia citotóxica es una alternativa en el escenario paliativo de los pacientes con melanoma, teniendo en cuenta la tasa de respuesta descrita y efectos adversos importantes (15).

La IL-2 es una interleuquina que estimula la proliferación y función de las células T; aumenta la proliferación de células NK y la actividad citotóxica; y desencadena la liberación por parte de linfocitos activados citoquinas tales como interferón gamma, factor de necrosis tumoral dentro de otros. Altas dosis de IL-2 (HD-IL-2) fue aprobado por la FDA en 1998 para el tratamiento del melanoma metastásico debido al

potencial de respuestas completas duraderas en un pequeño número de pacientes. (16)

En un análisis agrupado de 270 pacientes tratados con HD-IL-2, la tasa de respuesta global fue del 16% (RC 6%, RP 10%). El 60% de los respondedores completos tenía respuestas duraderas que estaban en curso en el momento del informe (duración > 42 meses a > 122 meses. 44% de los que respondieron fueron sobrevivientes a largo plazo de más de 5 años. Las principales toxicidades descritas con la HD-IL-2 fueron fiebre, escalofríos, hipotensión, aumento de la permeabilidad capilar, arritmias cardíacas, oliguria, sobrecarga de volumen, delirio y alteraciones cutáneas. La profilaxis con antibióticos esta recomendada en pacientes sometidos a tratamiento con HD-IL-2 (15,16,17). Debido a las toxicidades asociadas con la HD-IL-2, sería útil limitar su administración a los pacientes que tienen más probabilidades de responder (15).

Otra terapia sistémica fue Interferón alfa-2b (IFN- α), aprobado por la FDA para la terapia adyuvante del melanoma de alto riesgo resecado. La tasa de respuesta global descrita por interferón fue de 22%, con una tasa de RC <4% en pacientes con melanoma metastásico. (18) Sin embargo, las respuestas se limitan a pacientes con enfermedad de bajo volumen en sitios de tejidos blandos con una respuesta tardía posterior al inicio del tratamiento. Las toxicidades comunes asociadas con el IFN- α , como fiebre, escalofríos, fatiga, mialgias, deterioro psicocognitivo y eventos autoinmunes, afectan negativamente la calidad de vida del paciente, especialmente con la administración a largo plazo. El IFN- α pegilado (PEG-Intron) permite una administración más conveniente con buena tolerabilidad y se ha sugerido que tiene una eficacia similar en la enfermedad metastásica (18).

5. VACUNAS

Actualmente se encuentran en estudio varias estrategias de vacunación para inducir inmunidad activa contra células neoplásicas para el tratamiento del melanoma metastásico. Estas estrategias han incluido la vacunación con péptidos (p. Ej., Gp100), células dendríticas, ácidos nucleicos (Allovectina-7) y proteínas de choque térmico (p. Ej., Vitespen).

La FDA aprobó en el año 2015 el primer virus oncolítico para el tratamiento de melanoma, denominado talimogén laherparepvec (T-VEC). T-VEC es un virus herpes simple tipo 1 modificado genéticamente. Esta cepa viral diseñada se inyecta directamente en un nódulo de melanoma metastásico desencadenando una lisis de las células tumorales y la liberación de antígenos específicos del tumor. Estos antígenos son reconocidos por las células presentadoras

de antígenos, que activan las respuestas de células T específicas del melanoma (19)

Los pacientes con melanomas en estadio IV refractario o en estadio III no resecable fueron tratados con T-VEC y, en un ensayo clínico de Fase II, se observó una respuesta clínica objetiva del 28%. Los efectos adversos descritos fueron moderados, tales como fatiga, escalofríos, "flu-like syndrome", náuseas y dolor en el sitio de administración. Los ensayos clínicos continúan, utilizando T-VEC solo o en combinación con quimioterapia, radioterapia, otras inmunoterapias, y terapias dirigidas. (15,19,20)

Coxsackievirus (CVA21) o CAVATAK es un virus oncolítico en desarrollo clínico en etapa tardía que presentó actividad lítica contra melanomas en cultivos in vitro e in vivo. (21). Los ensayos clínicos en curso están probando CAVATAK con pembrolizumab en pacientes con melanoma avanzados y CAVATAK con ipilimumab en melanomas en estadio III-IV no resecable.

6. UNA NUEVA ERA, INHIBIDORES CHECKPOINT.

6.1 Bloqueo CTLA-4

Ipilimumab, fue aprobado por la FDA(2011) para el tratamiento de melanoma avanzado en el año 2011, es un anticuerpo anti-CTLA-4. CTLA-4 es un receptor de punto de control inhibitorio que bloquea la activación de las células T e induce tolerancia inmune. () Los anticuerpos anti-CTLA-4 actúan como antagonistas, bloqueando el efecto inhibitorio, mejorando la producción de citocinas proinflamatorias y aumentando la expansión clonal de células T e infiltración de células T en las células neoplásicas. (22)

En 1987, James P. Allison planteo la hipótesis en donde el bloqueo de CTLA-4 permitiría activar el sistema inmunológico contra las células neoplásicas. En 2010, se presentaron datos del estudio fase III MDX010-20 sobre la actividad antitumoral de ipilimumab, e inmediatamente después se registró el fármaco en el melanoma avanzado. Su eficacia como tasa de supervivencia a 1 año y 2 años fue de 46% y 24% para ipilimumab y 25% y 14% para el grupo control, respectivamente (23).

Schadendorf et al. Publicó los resultados de 1861 casos de pacientes provenientes de 2 fases III, 8 pruebas de fase II, 2 estudios observacionales y 2965 pacientes que recibieron ipilimumab en un programa de acceso ampliado. El período de seguimiento alcanzó los 10 años. La tasa de supervivencia a los 3 años fue igual al 21%. Los efectos adversos descritos con mayor frecuencia fueron colitis, lesiones cutáneas y endocrinopatías. (24)

6.2 PD-1

En la década de 1990, Okazaki et al. descubrió una molécula en las células T, que se denominó muerte programada 1 (PD-1) (25). Casi 20 años después, se desarrolló un anticuerpo con acción antagónica a PD-1. Los anticuerpos monoclonales actuales utilizados en melanoma son Nivolumab y Pembrolizumab siendo un campo en expansión en los últimos años. Los datos clínicos indican que las inmunoglobulinas anti-PD1 han sido las más efectivas en tratamiento para el melanoma. En el estudio CheckMate 066, nivolumab se administró a 210 pacientes sin tratamiento previo con melanoma no resecable o metastásico. La mediana de SG no se alcanzó y la tasa de supervivencia a 1 año fue tan alta como 72.9%. La mediana de sobrevida libre de progresión fue igual a 5,1 meses. (26)

El estudio KEYNOTE-006 comparó pembrolizumab administrado cada 2 semanas o cada 3 semanas con ipilimumab en 4 dosis cada 3 semanas. Las tasas de sobrevida a 1 año alcanzaron 74.1%, 68.4% y 58.2% en cada grupo respectivamente (27). Tanto nivolumab como pembrolizumab mostraron una eficacia sin precedentes y un pronóstico favorable con mejor perfil de seguridad en pacientes con melanoma. Los últimos datos también sugirieron que la respuesta al tratamiento es duradera incluso después de finalizar la inmunoterapia. Los resultados a largo plazo del ensayo KEYNOTE-006 muestran que el 91% de los pacientes que terminaron el protocolo de 2 años no presento progresión de enfermedad (28).

Tanto nivolumab como pembrolizumab muestran un perfil de seguridad aún más seguro que ipilimumab. Los eventos adversos inmunoasociados grado 3-4 (según CTCAEv4) estuvieron presentes en el 10.1-13.3% de los pacientes y generalmente fueron manejables con el uso de esteroides sistémicos

Los datos clínicos confirman que los inhibidores del punto de control inmunitario muestran una actividad favorable en melanoma, cáncer de pulmón no células pequeñas, cáncer de vejiga entre otros. Se ha planteado que la respuesta durante la inmunoterapia depende de la presencia de neoantígenos, los cuales son antígenos presentados en las células tumorales que son el efecto de mutaciones específicas del tumor. (29) De hecho, las neoplasias mencionadas anteriormente se caracterizan por un número especialmente elevado de mutaciones somáticas (carga mutacional tumoral) (29). Además, algunos datos sugieren que incluso entre los tumores de melanoma, existe una correlación entre la carga de mutaciones tumorales y el grado de beneficio clínico de la inmunoterapia

6.3 PD-1 y CTLA-4

Basado en los resultados de los estudios preclínicos, se ha demostrado que la inhibición de dos inhibidores del punto de control (anti PD-1 y anti CTLA-4) se asocia con el aumento de la infiltración de células inflamatorias (linfocitos T) y una eficacia antitumoral significativamente mayor. Los resultados de los estudios Checkmate-069 y -067 establecen que la combinación produce una actividad antitumoral clínica importante (30,31).

En el año 2015, los resultados del estudio de fase III CA209-067 (CheckMate 067) dirigido a la población de melanoma metastásico no resecable confirmaron el beneficio clínico de la combinación de nivolumab e ipilimumab sobre la monoterapia con inhibidores de punto de control (31). La tasa de respuesta más alta se logró en el brazo de combinación, teniendo en cuenta además que la monoterapia con nivolumab fue superior a la monoterapia con ipilimumab. Las respuestas fueron 57.6, 43.7 y 19%, respectivamente. Además, la combinación de eficacia de los inhibidores del punto de control fue la más alta publicada hasta el momento en pacientes con melanoma metastásico: la SLP fue de 11,5 meses (IC 95%: 8,9-16,7), y fue significativamente más larga SLP de ipilimumab la cual fue de 2,9 meses (95 % CI: 2,8-3,4) (31)

La sobrevida global fue mayor con la terapia de combinación (SG a 2 años fue de 64% para la combinación en comparación con el 59% para la monoterapia con nivolumab y el 45% para el ipilimumab). Los eventos adversos relacionados con el tratamiento de cualquier grado ocurrieron en el 82,1% de los pacientes en el grupo de nivolumab, el 95,5% de los del grupo de nivolumab-ipilimumab y el 86,2% de los del grupo de ipilimumab. Los eventos adversos más comunes en la combinación de brazos fueron toxicidad gastrointestinal (44.1%), fatiga (35.1%) y prurito (33.2%). El grado 3/4 de los eventos adversos también fue mayor en el grupo de nivolumab e ipilimumab (55.0%) que en el grupo de nivolumab (16.3%) o el grupo de ipilimumab (27.3%) (31).

Los resultados presentados confirman la utilidad clínica de la terapia de combinación pero es obligatorio tener en cuenta el perfil de toxicidad. En el estudio de biomarcadores, los pacientes se estratificaron según el estado de PD-L1, y en la población con un PD-L1 positivo (superior al 5% de las células con expresión positiva), la SLP fue de 14,0 meses en el grupo de nivolumab, 14.0 meses (en el grupo de nivolumab-ipilimumab, y 3.9 en el grupo de ipilimumab. Entre los pacientes con un estado tumoral PD-L1 negativo, la SLP fue de 5,3 meses, 11,2 meses y 2,8 meses, respectivamente (30,31).

Por lo tanto, la combinación de inhibidores de punto de control es la mejor opción cuando la ex-

presión de PD-1 es < 5%, mientras que en otros escenarios la monoterapia con nivolumab o pembrolizumab podría ser suficiente para alcanzar resultados satisfactorios en términos de supervivencia con un perfil menos tóxico. En la actualidad, el ipilimumab no se considera un tratamiento de primera línea en el melanoma metastásico, y el nivolumab o el pembrolizumab se deben administrar en monoterapia o en combinación con anticuerpos anti-CTLA-4.

Un escenario discutido en la actualidad es el subgrupo de pacientes con melanoma que presenten metástasis cerebrales al momento del diagnóstico. A la luz de las últimas investigaciones, la combinación de terapia podría ser una alternativa en los pacientes con metástasis cerebrales dado el pronóstico desfavorable de este subgrupo de pacientes. En 2017, los datos publicados del estudio CheckMate 204 mostraron una mejora significativa de la supervivencia de los pacientes con metástasis cerebrales asintomáticas que recibieron la terapia de combinación sobre la monoterapia con ipilimumab. El tratamiento se basó en el siguiente esquema: nivolumab (1 mg / kg) e ipilimumab (3 mg / kg cada 3 semanas × 4) seguido de nivolumab 3 mg / kg cada 2 semanas hasta la progresión de la enfermedad o la presencia de toxicidad inaceptable. (32)

Los resultados del estudio aleatorizado fase II, en el que los pacientes fueron asignados a una de dos cohortes: nivolumab con ipilimumab o nivolumab con placebo, indican que la respuesta intracraneal también fue significativamente mejor en combinación (Tasa de respuesta objetiva de 44%) que en monoterapia (Tasa de respuesta objetiva 20%); La SLP a los 6 meses fue del 50%. (32)

7 TERAPIA ADYUVANTE

Previo a la era de inmunoterapia, el tratamiento estándar para el melanoma resecaado era el tratamiento con interferón. Los resultados publicados del ensayo EORTC 18071 han cambiado los estándares de tratamiento. Este ensayo aleatorizado de fase 3 comparó ipilimumab (10 mg / kg) con placebo en pacientes que se habían sometido a una resección completa del melanoma en estadio III. En este estudio, 951 pacientes fueron asignados al azar (1: 1) al tratamiento con ipilimumab cada 3 semanas por 4 dosis, luego cada 3 meses por hasta 3 años o hasta la recurrencia de la enfermedad o el placebo. La tasa de supervivencia sin recurrencia a los 5 años fue del 41% en el grupo de ipilimumab y del 30% en el grupo de placebo. La supervivencia general a 5 años fue del 65% en el grupo de ipilimumab y del 54% en el grupo de placebo. Con una mediana de seguimiento de 2,7, la mediana de supervivencia sin recaída en el brazo de ipi-

limumab fue significativamente superior a la del placebo; 26.1 vs. 17.1 meses respectivamente. (33). Los efectos secundarios relacionados con el tratamiento fueron significativamente más frecuentes en el grupo de ipilimumab que en el grupo placebo: el 54% de los pacientes experimentó un grado de toxicidad de 3/4. CTCEA v.4 en comparación con el 25% del grupo placebo. Además, en la mitad de la población de tratamiento con ipilimumab, la terapia fue suspendida debido a efectos adversos, 5 pacientes (1%) fallecieron debido a la toxicidad de ipilimumab. En 2015, ipilimumab fue aprobada por la FDA para el tratamiento adyuvante en melanoma. La SG de 5 años en el grupo de ipilimumab fue de 65,4%, y fue significativamente más alto que en el grupo de placebo: 54,4%; (HR 0,72, 95,1% CI: 0,58-0,88; p = 0,001). (33).

Posteriormente en el año 2017 se publicaron los resultados de nivolumab en adyuvancia. Nivolumab administrado en pacientes con melanoma estadio IIIB, IIIC y IV el 10% de mejoría de la RFS con menor toxicidad en comparación con el ipilimumab (34). Pembrolizumab se estudió en EORTC 1325 (KEYNOTE-054), un ensayo de fase III, doble ciego en pacientes de 18 años de edad y mayores con melanoma en estadio III completamente resecaado. Los pacientes recibieron 200 mg de pembrolizumab (n = 514) o placebo (n = 505) cada 3 semanas durante 18 dosis o hasta progresión de enfermedad. En una mediana de seguimiento de 15 meses, la tasa de RFS a 1 año en el grupo de pembrolizumab fue de 75.4% (IC 95%, 71.3% -78.9%) versus 61.0% (IC 95%, 56.5% -65.1%) en el grupo placebo. A los 18 meses, la tasa de RFS estimada fue de 71.4% (IC 95%, 66.8% -75.4%) en el brazo de pembrolizumab versus 53.2% (IC 95%, 47.9% -58.2%) en el brazo de placebo. En el subgrupo de 853 pacientes con tumores positivos para PD-L1, la tasa de RFS a 1 año en el grupo de pembrolizumab fue de 77.1% (IC 95%, 72.7% -80.9%) versus 62.6% (IC 95%, 57.7% -67.0 %) en el grupo placebo (HR, 0,54; IC del 95%, 0,42-0,69; p <0,001). (35)

8 EL FUTURO EN MELANOMA

Como se mencionó, las opciones terapéuticas actuales de primera línea para el melanoma avanzado incluyen la inmunoterapia con anticuerpos anti-PD1 (la combinación de bloqueadores PD1 / CTLA-4 puede ser una opción en un grupo específico de pacientes) o la terapia dirigida con BRAF y los inhibidores de MEK en pacientes con mutación BRAF V600 mientras que la quimioterapia basada en dacarbazina debe considerarse solo en líneas posteriores de tratamiento. Una nueva opción terapéutica es una combinación de bloqueo PD1 / PD-L1 simultáneo e inhibición de la vía BRAF. Actualmente hay ensayos

en curso los cuales evaluarán la efectividad del tratamiento con pembrolizumab, dabrafenib y trametinib en pacientes con mutación BRAF con resultados preliminares promisorios (NCT02130466) (36) y atezolizumab (anti-PD-L1) con vemurafenib y cobimetinib (NCT02908672) (37).

Hay varios receptores inmunomoduladores tanto en la superficie de los linfocitos como en el microambiente tumoral que podrían servir como objetivos potenciales para mejorar el efecto citotóxico antineoplásico del sistema inmunitario, como la indoleamina 2,3-dioxigenasa (IDO), el gen de activación de linfocitos, CD276 que se encuentran en estudio hoy en día.

En conclusión: el tratamiento sistémico moderno del melanoma no resecable o metastásico incluye la terapia dirigida y la inmunoterapia. Se ha desarrollado una terapia dirigida para pacientes con melanoma que presenten la mutación específica BRAF V600 que está presente en aproximadamente 30-40% de los casos (6,15). Se ha demostrado en varios estudios que la combinación de un inhibidor de BRAF y un inhibidor de MEK es efectiva en este grupo de pacientes. Los agentes de inmunoterapia aprobados a nivel mundial para uso clínico de rutina incluyen tres inhibidores de punto de control: dos anticuerpos anti-PD1 (nivolumab y pembrolizumab), una inmunoglobulina anti-CTLA-4 (ipilimumab) que son una piedra angular en tratamiento en primera línea en pacientes con melanoma metastásico y el tratamiento adyuvante.

BIBLIOGRAFÍA

1. Bray, F., Ferlay, J., Soerjomataram, I., Siegel, R. L., Torre, L. A. and Jemal, A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, 2018; 68: 394-424. doi:10.3322/caac.21492
2. Chen DS, Mellman I: Oncology meets immunology: the cancer-immunity cycle. *Immunity*, 2013; 39: 1-10.
3. Slansky JE, Rattis FM, Boyd LF, Fahmy T, Jaffee EM, Schneck JP, Margulies DH, Padroli DM: Enhanced antigen-specific antitumor immunity with altered peptide ligands that stabilize the MHC-peptide-TCR complex. *Immunity*, 2000; 13(4): 529-538.
4. Tivol EA, Borriello F, Schweitzer AN, Lynch WP, Bluestone JA, Sharpe AH: Loss of CTLA4 leads to massive lymphoproliferation and fatal multiorgan tissue destruction, revealing a critical negative regulatory role of CTLA4. *Immunity*, 1995; 3: 541-547.
5. Francisco LM, Salinas VH, Brown KE, Vangueri VK, Freeman GJ, Kuchroo VK, Sharpe AH : PD-L1 regulates the development, maintenance, and function of induced regulatory T-cells. *J Exp Med*, 2009; 206: 3015-3029.
6. Bhatia S, Tykodi SS, Thompson JA. Treatment of metastatic melanoma: an overview. *Oncology (Williston Park)*. 2009;23(6):488-96.
7. Dey A, Allen J, Hankey-Giblin PA : Ontogeny and polarization of macrophages in inflammation: blood monocytes versus tissue macrophages. *Front Immunol*, 2014; 5(683): 1-15.
8. Pillay J, Kamp VM, van Hoffen E, Visser T, Tak T, Lammers JW, Ulfman LH, Leenen LP, Pickkers P, Koenderman L: A subset of neutrophils in human systemic inflammation inhibits T-cell responses through Ma. *J Clin Invest*, 2012; 122(1):327-336.
9. Isaacs A, Lindemann J. Virus interference. I. The interferon. *Proc R Soc Lond B Biol Sci*. 1957 Sep 12; 147(927):258-67.)
10. Shankaran V, Ikeda H, Bruce AT, White JM, Swanson PE, Old LJ et al. IFN γ and lymphocytes prevent primary tumour development and shape tumour immunogenicity. *Nature*. 2001 Apr 26;410(6832):1107-11
11. Leach DR, Krummel MF, Allison JP. Enhancement of antitumor immunity by CTLA-4 blockade. *Science*, 1996; 271:1734-6.
12. Bodenham DC. A study of 650 observed malignant melanomas in the South-West region. *Ann R Coll Surg Engl*. 1968;43
13. Lui P, Cashin R, Machado M, Hemels M, Corey-Lisle PK, Einarson TR. Treatments for metastatic melanoma: synthesis of evidence from randomized trials. *Cancer Treat Rev*. 2007 Dec; 33(8):665-80.
14. Middleton MR, Grob JJ, Aaronson N, Fierlbeck G, Tilgen W, Seiter S, et al. Randomized phase III study of temozolomide versus dacarbazine in the treatment of patients with advanced metastatic malignant melanoma. *J Clin Oncol*. 2000 Jan; 18(1):158-66.
15. Lugowska I, Tetrycz P, Rutkowski P. Immunotherapy of melanoma. *Contemp Oncol (Pozn)*. 2018;22(1A):61-67.
16. Bright R, Coventry BJ, Eardley-Harris N, Briggs N J. Clinical response rates from Interleukin-2 therapy for metastatic melanoma over 30 years' experience: a meta-analysis of 3312 patients. *Immunotherapy*. 2017 Jan; 40(1):21-30.
17. Bhatia S, Tykodi SS, Thompson JA. Treatment of metastatic melanoma: an overview. *Oncology (Williston Park)*. 2009 May; 23(6):488-96.
18. Eggermont AM, Suciu S, Santinami M, Testori A, Kruit WH, Marsden J, et al. Adjuvant therapy

- with pegylated interferon alfa-2b versus observation alone in resected stage III melanoma: final results of EORTC 18991, a randomised phase III trial. *Lancet*. 2008 Jul 12; 372(9633):117-26.
19. Pol J, Kroemer G, Galluzzi L. First oncolytic virus approved for melanoma immunotherapy. *Oncoimmunology*. 2016; 5(1):e1115641.
 20. Hersey P, Gallagher S. Intralesional immunotherapy for melanoma. *J Surg Oncol*. 2014 Mar; 109(4):320-6.
 21. Andtbacka RHI, Kaufman H, Daniels GA, et al. CALM study: a phase II study of intratumoral coxsackievirus A21 in patients with stage IIIc and stage IV malignant melanoma. *J Clin Oncol*. 2013; 31(15_Suppl):TPS312.
 22. Schadendorf D, Hodi FS, Robert C, Weber JS, Margolin K, Hamid O, et al. Pooled Analysis of Long-Term Survival Data From Phase II and Phase III Trials of Ipilimumab in Unresectable or Metastatic Melanoma. *J Clin Oncol*. 2015 Jun 10; 33(17):1889-94.
 23. Brahmer JR, Drake CG, Wollner I, Powderly JD, Picus J, Sharfman WH, et al. Phase I study of single-agent anti-programmed death-1 (MDX-1106) in refractory solid tumors: safety, clinical activity, pharmacodynamics, and immunologic correlates. *J Clin Oncol*. 2010 Jul 1; 28(19):3167-75.
 24. Schadendorf D, Hodi FS, Robert C, Weber JS, Margolin K, Hamid O, et al. Pooled Analysis of Long-Term Survival Data From Phase II and Phase III Trials of Ipilimumab in Unresectable or Metastatic Melanoma. *J Clin Oncol*. 2015 Jun 10; 33(17):1889-94.
 25. Okazaki T, Honjo T. PD-1 and PD-1 ligands: from discovery to clinical application. *Int Immunol*. 2007 Jul; 19(7):813-24.
 26. Robert C, Long GV, Brady B, Dutriaux C, Maio M, Mortier L, et al. Nivolumab in previously untreated melanoma without BRAF mutation. *N Engl J Med*. 2015 Jan 22; 372(4):320-30.
 27. Robert C, Schachter J, Long GV, Arance A, Grob JJ, Mortier L, et al. Pembrolizumab versus Ipilimumab in Advanced Melanoma. *N Engl J Med*. 2015 Jun 25; 372(26):2521-32.
 28. Long-term outcomes in patients (pts) with ipilimumab (ipi)-naive advanced melanoma in the phase 3 KEYNOTE-006 study who completed pembrolizumab (pembro) treatment. Abstract 9504. ASCO 2017. [index.html]
 29. Lawrence MS, Stojanov P, Polak P, Kryukov GV, Cibulskis K, Sivachenko A, et al. Mutational heterogeneity in cancer and the search for new cancer-associated genes. *Nature*. 2013 Jul 11; 499(7457):214-218.
 30. Larkin J, Chiarion-Sileni V, Gonzalez R, Grob JJ, Cowey CL, Lao CD, et al. Combined Nivolumab and Ipilimumab or monotherapy in untreated melanoma. *N Engl J Med*. 2015 Jul 2; 373(1):23-34.
 31. Larkin J, Chiarion-Sileni V, Gonzalez R, et al. Abstract CT075: Overall survival (OS) results from a phase III trial of nivolumab (NIVO) combined with ipilimumab (IPI) in treatment-naïve patients with advanced melanoma (CheckMate 067) Cancer Res. 2017; 77(13 Suppl):CT075-CT075
 32. Tawbi HA, Forsyth P, Algazi A, et al. Efficacy and safety of nivolumab (NIVO) plus ipilimumab (IPI) in patients with melanoma (MEL) metastatic to the brain: Results of the phase II study CheckMate 204. *J Clin Oncol*. 2017; 35(Suppl) abstr 9507.
 33. Eggermont AM, Chiarion-Sileni V, Grob JJ, et al. Prolonged survival in stage III melanoma with ipilimumab adjuvant therapy. *N Engl J Med*. 2016 Nov 10; 375(19):1845-1855.
 34. Weber J, Mandala M, Del Vecchio M, et al; CheckMate 238 Collaborators. Adjuvant nivolumab versus ipilimumab in resected stage III or IV melanoma. *N Engl J Med*. 2017; 377(19):1824-1835. doi: 10.1056/NEJMoa1709030.
 35. Eggermont AM, Blank CU, Mandala M, et al. Adjuvant pembrolizumab versus placebo in resected stage III melanoma [published online April 15, 2018]. *N Engl J Med*. doi: 10.1056/NEJMoa1802357
 36. A Study of the Safety and Efficacy of Pembrolizumab (MK-3475) in Combination With Trametinib and Dabrafenib in Participants With Advanced Melanoma (MK-3475-022/KEYNOTE-022). Disponible en: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02130466>
 37. A Study of Atezolizumab plus Cobimetinib and Vemurafenib versus placebo plus Cobimetinib and Vemurafenib in previously untreated BRAFv600 mutation-positive patients with metastatic or unresectable locally advanced melanoma. Disponible en: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02908672>

¿Qué son las Licencias Creative Commons?

Carina Patrón. Creative Commons Uruguay

RESUMEN:

Las licencias y herramientas de derechos de autor Creative Commons (licencias CC) permiten establecer un equilibrio entre el respeto de la autoría y el acceso a las obras culturales, educativas y científicas. Su aplicación sirve para sustituir el principio de «todos los derechos reservados», establecido por defecto en las leyes de derecho de autor, por el de «algunos derechos reservados». Estas herramientas permiten a autores individuales, instituciones, organizaciones y empresas elegir cómo quieren que sus obras sean utilizadas, través de un procedimiento simple y estandarizado, donde se otorgan permisos por anticipado para el uso de las obras creativas. Se puede elegir entre diversas licencias para autorizar diferentes tipos de usos.

INTRODUCCIÓN

Las licencias CC fueron creadas en el ámbito académico de la Universidad de Stanford y adoptadas masivamente, especialmente en la web, pasando a ser utilizadas por millones de autores en todos los ámbitos creativos. La principal ventaja que brindan es que permiten a los autores expresar de modo sencillo, para personas no especializadas, los usos que permiten de sus obras. Los autores pueden elegir entre un conjunto de seis licencias, que habilitan diferentes tipos de usos. Estos usos van desde la posibilidad de copiar y compartir la obra sin fines comerciales, presente en todas las licencias, hasta la autorización de redistribuir la obra con fines comerciales y de hacer obras derivadas, que dependen de la licencia elegida. Todas las licencias exigen que se realice atribución de la autoría.

La expansión del uso de estas licencias se debe a que la reutilización, adaptación y remezcla de obras culturales, científicas y educativas propicia su difusión, favoreciendo el acceso y generando una comunidad de personas que pueden participar activamente en el desarrollo del conocimiento.

Las licencias CC funcionan bajo un diseño de «tres capas» (fig. 1). La capa superior es la llamada «código legal», que consiste en un contrato expresado en términos legales. La segunda capa es la llamada «legible por humanos», que, mediante un texto sencillo y una iconografía, resume y permite que los usuarios entiendan a simple vista qué se puede hacer con la obra. La tercera capa, «legible por máquinas», es un resumen de lo que se puede y no se puede hacer con la obra, escrito en un formato tal que los sistemas informáticos, y en particular los motores de búsqueda, pueden entender y recuperar el material cuando los usuarios lo necesiten.

Fig. 1. Tres capas de las licencias Creative Commons (1)



¿QUÉ IMPLICA UTILIZAR CADA LICENCIA?

Cada licencia está representada por una iconografía. Su significado se explica en las figuras 2 a 7.

Fig. 2. Atribución (CC BY)



Esta licencia permite a otras personas copiar la obra, distribuirla, remezclarla, adaptarla y crear obras

derivadas, incluso con fines comerciales, siempre y cuando realicen la atribución de autoría de la obra original. Esta es la más flexible de las licencias ofrecidas. Es la licencia recomendada para la máxima difusión y utilización de los materiales licenciados.

Fig. 3. Atribución-Compartir Igual (CC BY-SA)



Esta licencia permite a otras personas copiar la obra, distribuirla, remezclarla, adaptarla y crear obras derivadas, incluso con fines comerciales, siempre y cuando realicen la atribución de autoría de la obra original y licencien las obras derivadas bajo los mismos términos. Esta licencia suele ser comparada con las licencias «copyleft» de software libre. Dado que todas las nuevas obras basadas en la obra original deberán tener la misma licencia, se suele afirmar que esta licencia sirve para contribuir a la generación de un ecosistema de obras libres. Esta es la licencia que usa Wikipedia, y se recomienda para materiales que se beneficiarían de incorporar contenido de Wikipedia y proyectos con licencias similares.

Fig. 4 Atribución-SinDerivadas (CC BY-ND)



Esta licencia permite a otras personas copiar la obra y distribuirla, incluso con fines comerciales, siempre y cuando realicen la atribución de autoría de la obra. Sin embargo, no pueden hacerse obras derivadas tales como remezclas, adaptaciones o traducciones.

Fig. 5 Atribución-NoComercial (CC BY-NC)



Esta licencia permite a otras personas copiar la obra, distribuirla, remezclarla, adaptarla y crear obras derivadas, siempre y cuando realicen la atribución de autoría de la obra original y los usos que se hagan no tengan propósitos comerciales.

Fig. 6 Atribución-NoComercial-CompartirIgual (CC BY-NC-SA)



Esta licencia permite a otras personas copiar la obra, distribuirla, remezclarla, adaptarla y crear obras derivadas, siempre y cuando realicen la atribución de autoría de la obra original, los usos que se hagan no tengan propósitos comerciales y las obras derivadas sean licenciadas bajo los mismos términos.

Fig. 7 Atribución-NoComercial-SinDerivadas (CC BY-NC-ND)



Esta licencia es la más restrictiva de las seis licencias CC, permitiendo a otras personas copiar la obra y distribuirla, siempre y cuando realicen la atribución de autoría de la obra y los usos que se hagan no tengan propósitos comerciales. Además, no pueden hacerse obras derivadas tales como remezclas, adaptaciones o traducciones.

USO DE LAS LICENCIAS CREATIVE COMMONS

En el mundo hay más de 1.400 millones de obras con licencias CC. Este es uno de los principales datos que arroja el informe sobre el estado del procomún 2017, elaborado por Creative Commons, que brinda, además, datos sobre las principales plataformas donde se comparten obras con licencias CC, así como los países e idiomas en los que las licencias son más populares. (2)

El uso de estas licencias se ha expandido también en el ámbito académico, colaborando con el movimiento de Acceso Abierto. Este movimiento, cuyo objetivo principal es favorecer la divulgación científica y el acceso al conocimiento disminuyendo las barreras existentes entre los lectores y la producción académica, promueve el uso de licencias CC en las publicaciones periódicas y demás obras de divulgación científica. (3)

De esta manera, un gran número de publicaciones periódicas académicas de todo el mundo ha ido adoptando paulatinamente las licencias CC para publicar sus artículos, sumándose así al movimiento de Acceso Abierto. (5-8)

CREATIVE COMMONS EN URUGUAY

Creative Commons cuenta con una red global de instituciones y personas voluntarias en todo el mundo que promueven el uso de este tipo de licenciamiento. En Uruguay existe un capítulo local de esta red, (9) integrado por un equipo multidisciplinario que asesora gratuitamente a quienes quieren

utilizar las licencias. Creative Commons Uruguay realiza también proyectos de difusión del licenciamiento abierto y promueve una reforma de la ley de derecho de autor que contemple los intereses de las personas usuarias de cultura y de las instituciones culturales, educativas y científicas.

BIBLIOGRAFÍA

1. Creative Commons. Sobre las licencias. Disponible en: <https://creativecommons.org/licenses/?lang=es>
2. Creative Commons Uruguay. El estado del procomún 2017. Disponible en: <http://www.creativecommons.uy/el-estado-del-procomun-2017/>
3. Suárez D, Juan Carlos. ¿En qué consiste el "open access" o acceso abierto de contenidos? Revista La Propiedad Inmaterial. 119. 10.18601/16571959.n20.06.
4. SciELO. SciELO adopta CC-BY como atribución principal de Acceso Abierto. SciELO en perspectiva. 2015. Disponible en: <https://blog.scielo.org/es/2015/06/19/scielo-adopta-cc-by-como-atribucion-principal-de-acceso-abierto/#.XlrPlyhKjIU>
5. Elsevier Group. Creative Commons Licenses. Disponible en: <https://www.journals.elsevier.com/eupa-open-proteomics/news/creative-commons-licenses>
6. Oxford Academic Journals. Open access licences at OUP. Disponible en: https://academic.oup.com/journals/pages/open_access/licences
7. Plos One. Licences and copyright. Disponible en: <https://journals.plos.org/plosone/s/licences-and-copyright>
8. Biomed Central. Licence agreement. Disponible en: <https://www.biomedcentral.com/about/policies/license-agreement>
9. Sitio web de Creative Commons Uruguay. Disponible en: <http://creativecommons.uy>

Normas de Publicación

GENERALIDADES

La Revista adoptará la licencia Creative Commons: Reconocimiento-NoComercial-SinObraDerivada

<http://creativecommons.org/>

que permite al usuario acceder, compartir y distribuir el material con fines no comerciales.

Las opiniones o declaraciones expresadas en la revista reflejan los puntos de vista de los autores y no representan la opinión oficial del Consejo Editorial, a menos que se lo señale expresamente.

Presentación del trabajo

Los trabajos deben presentarse de acuerdo a las siguientes normas:

Las páginas deben numerarse consecutivamente abajo y al centro.

Tablas y figuras: debe señalarse en el texto el lugar donde referir la tabla o a la figura. **(No incluir ni tablas ni figuras en el texto).** Cada tabla o ilustración debe imprimirse en papel por separado con el título y la leyenda correspondiente y debe guardarse en el CD, pendrive o documento electrónico en un archivo separado, siempre identificadas en los textos.

Página del título. Debe incluir:

- Título del artículo redactado en forma concisa pero informativa, con subtítulos si corresponde.
- Nombre completo de cada autor, con la mención del grado académico más alto.
- Cargos docentes o científicos que ocupa (n), nombre del departamento, institución o dependencia de actúa (n).
- Nombre del departamento o institución responsable.
- Nombre, dirección, teléfono, fax o e-mail del autor responsable de la correspondencia acerca del manuscrito.
- La fuente o apoyo en forma de subvenciones, equipos, fármacos o todos ellos.

Resúmenes y palabras clave:

La segunda página del manuscrito debe contener un **resumen en español, portugués e inglés, de no más de 250 palabras ordenado de la siguiente manera:** Introducción, Material y Método, Resultados, Conclusiones, donde se establezcan los objetivos del estudio o investigación, los procedimientos básicos, los principales descubrimientos y las conclusiones finales. Deben enfatizarse los aspectos nuevos e importantes del estudio y las observaciones.

Se debe **usar la forma impersonal**, omitiendo juicios críticos o comentarios sobre el valor del artículo y se evitarán las citas de autores y las referencias a tablas, cuadros e ilustraciones.

Palabras clave: se utilizará un **máximo de 10**, que se colocarán a continuación de los resúmenes. Deberán describir el contenido del artículo y facilitar su inclusión en índices, dentro de lo posible de acuerdo a los descriptores MeSH.

Texto.

Comenzará en la página 3.

En general, aunque no necesariamente, constará de: Introducción – Revisión de la literatura – Material y Método – Resultados – Discusión – Conclusiones. En artículos muy extensos podrán ser necesarios más subtítulos.

Introducción.

Se exponen con claridad la naturaleza, los fundamentos y los objetivos del estudio, dando una idea de su alcance e importancia así como de las limitaciones. Los objetivos deben figurar al final de la introducción.

Revisión de la literatura.

Debe basarse en una revisión lo más exhaustiva posible que permita actualizar los conocimientos en los asuntos que tengan relación directa y específica con el trabajo en cuestión. Es conveniente evitar el exceso de citas, someténdolas previamente a una selección que asegure coherencia y unidad temática.

Material y método.

Se describen los procedimientos utilizados de forma que el lector pueda juzgar sobre la propiedad de los métodos y el grado de precisión de las observaciones. Se identifican los métodos, aparatos (nombre y dirección del fabricante entre paréntesis) y procedimientos en forma detallada, para permitir la reproducción de los resultados. Se darán referencias sobre métodos establecidos, incluyendo además, en este caso, una breve descripción. Se describirán los métodos nuevos o modificados sustancialmente, explicando las razones de su uso y evaluando sus limitaciones. Los procesos químicos y fármacos utilizados se mencionan por principio activo, incluyendo dosis y forma de administración. No deben mencionarse nombres de pacientes, iniciales o número de ingreso a los hospitales.

Normas éticas.

Cuando se presenten experimentos sobre seres humanos se indicará si los procedimientos que se siguieron estaban de acuerdo con las normas éticas del comité responsable (institucional o regional) o con la declaración de Helsinki en la versión revisada de 1996.

Estadística.

Describir los métodos estadísticos con suficiente detalle como para permitir al lector preparado el acceso a los datos originales y que verifique los resultados que se presentan.

Cuantificar los hallazgos siempre que sea posible y presentarlos con los indicadores apropiados de medición de error o de incertidumbre (como los intervalos de confianza).

Se debe evitar el fiarse exclusivamente de comprobaciones de hipótesis estadísticas, como el uso de valores de p, que no permiten transmitir una información cuantitativa importante.

Se debe discutir la elegibilidad de los sujetos de experimentación.

Se deben dar detalles sobre la aleatorización.

Se describirán los métodos y el éxito de cualquier tipo de técnica para observar a ciegas. Se deberá informar sobre complicaciones del tratamiento, así como precisar el número de observaciones. Se mencionarán los casos perdidos de la observación (como los abandonos en un ensayo clínico). Las referencias para el diseño del estudio y los métodos estadísticos se deberán remitir, cuando

sea posible, a trabajos estándar (con páginas consignadas), en lugar de remitir a los trabajos donde los diseños o métodos fueron originalmente publicados.

Especificar cualquier programa de computadora de uso general utilizado.

Resultados.

Es el informe riguroso de la observación experimental. Debe presentarse en forma clara, concisa y lógica, utilizando cuadros, estadísticas gráficas y otras ilustraciones que permitan una mejor interpretación de los hechos que se quieren demostrar. Deben ajustarse a los objetivos planteados en la introducción.

Discusión.

Se abre juicio sobre los resultados obtenidos; se explica, discute y puntualiza su idoneidad y sus limitaciones, comparándolos con los de otros autores. Se debe mostrar cómo los datos obtenidos en los resultados pueden llevar al planteo inicial.

Conclusiones.

Se destacan los descubrimientos o aportes importantes del trabajo, los que deben estar íntegramente respaldados por los resultados y ser una respuesta los objetivos de la investigación.

Agradecimientos.

Se dirigen solamente a aquellas personas que han contribuido sustancialmente al estudio.

BIBLIOGRAFÍA

Las referencias bibliográficas se numerarán consecutivamente, en el orden en que aparecen mencionadas en el texto. Las referencias que sólo se citan en tablas o figuras deben numerarse según la aparición de las mismas en el texto. Se redactarán de acuerdo con la forma adoptada por la Biblioteca Nacional de Medicina de los EE.UU., empleada en el *Index Medicus*. Los títulos de las revistas se abreviarán de acuerdo con el estilo adoptado por el *Index Medicus*, para lo que deben consultarse las publicadas anualmente en el número de enero. Para las revistas latinoamericanas se utilizarán las abreviaturas del *Index Medicus Latinoamericano*. **Debe evitarse el uso de observaciones no publicadas.**

El autor debe verificar las referencias en las publicaciones originales.

Artículos de publicaciones periódicas.

Ejemplos de referencias de publicaciones periódicas:

Autor personal

Viola Alles, A. Cáncer de próstata resistente a castración. Viejos desafíos ¿Nuevas soluciones?. *Rev Oncol Med*. 2014; 6(1):29-37.

Más de seis autores

Giglio J, Rey A, Cerecetto H, Pirmettis I; Papadopoulos M, León E et al. Design and evaluation of "3 +1" mixed ligand oxorhenium and oxotechnetium complexes bearing a nitroaromatic group with potential application in nuclear medicine oncology. *Eur J Med Chem*. 2006; 41(19):1144-52.

Organización como autor

Diabetes Prevention Program Research Group. Hypertension, in-

sulin and proinsulin in participants with impaired glucose tolerance. *Hypertension*. 2002; 40(5):679-86.

Libros y otras monografías.

Los datos bibliográficos se ordenan, en general, de la siguiente forma: Autor. Título. Subtítulo. Edición. Lugar de publicación (ciudad): editorial. Año; páginas o volumen.

Ejemplos de referencias a libros

Autor personal

Gómez Sancho M. Cuidados paliativos en niños. Palmas de Gran Canaria: Gafos, 2007.

Editoriales como autor

Di Saia Pj, Creasman WT, eds. *Clinical gynecologic oncology*. 7th ed. Philadelphia: Mosby, 2007

Capítulo de libro

Creasman WT. Preinvasive disease of the cervix. En: Di Saia Pj, Creasman WT, eds. *Clinical gynecologic oncology*. Philadelphia: Mosby, 2007. p. 1-36.

Harnden P, Joffe JK, Jones WG, eds. Germ cell tumours. V Proceedings of the 5th Germ Cell Tumour Conference; 2001 sep 13-15; Leeds, UK. New York, Springer; 2002.

Por ampliación de información se puede consultar las indicaciones del Comité Internacional de Editores de Revistas Médicas: "Requisitos uniformes para preparar los manuscritos que se proporcionan para publicación en revistas biomédicas", disponibles en:

http://www.metodo.uab.cat/docs/Requisitos_de_Uniformidad.pdf

Tablas

Deben hacerse y presentarse siempre en hoja aparte, respetando el doble espacio, **referidas en los textos, numeradas consecutivamente con números arábigos y con un título breve**.

Cada columna debe llevar un encabezamiento corto o abreviado. Las notas explicativas irán al pie de la tabla, lo mismo que la explicación de las abreviaturas no conocidas utilizadas en cada una de ellas. **Las tablas SIEMPRE se citarán en el texto en orden consecutivo**. Si se emplean datos de otras fuentes, debe ser mencionado el agradecimiento y el permiso.

Fotografías

Serán **bien nítidas**, para ser impresas a color, en blanco y negro o escalas de grises, en **alta resolución**, adjuntando un archivo correspondiente a cada imagen a incluir con una resolución de salida de 300 dpi, en un tamaño no mayor al de una foto de 14 x 21 cm, en extensión **.tif o .jpeg**. **Las letras, números o símbolos serán los suficientemente grandes (cuerpo 10) para que sean legibles después de la reducción**. Los títulos y las explicaciones detalladas irán **aparte**, en las leyendas para ilustraciones. Todas las ilustraciones deberán ir numeradas y referidas en el texto. Cuando se trate de microfotografías, se señalará la técnica utilizada, así como la escala. Los símbolos u letras deben contrastar con el fondo. En caso de enviar **ilustraciones o fotografías a co-**

lor, los gastos de publicación en un lugar específico de la revista irán por cuenta del autor o de un patrocinante si se considera imprescindible la inclusión de las mismas a color.

Leyendas de las ilustraciones

Las leyendas deben escribirse a doble espacio, cada una en página separada, con el número correspondiente a la ilustración. Cuando se utilicen símbolos, números o letras para identificar parte de la ilustración, debe explicarse claramente en la leyenda.

Unidades de medida

Las medidas de longitud, peso y volumen se deben informar en unidades métricas (metro, kilogramo, litro) o sus múltiplos decimales. Las temperaturas se deben consignar en grados centígrados. La presión arterial se debe dar en milímetros de mercurio. En las mediciones hematológicas y bioquímicas se ha de emplear el sistema métrico según el sistema internacional de unidades (SI). Los editores pueden solicitar que las unidades alternativas o que no sean del SI sean añadidas por autor antes de la publicación.

Abreviaturas y siglas

Utilizar sólo la abreviatura estándar.

Evitar las abreviaturas en el título y en el resumen. El término completo que está representado por una abreviatura o sigla debe preceder a su primer uso en el texto, a menos que sea una unidad estándar de medida.

Envío de trabajos a publicar:

Redactor Responsable: Dr. Diego Touya
Departamento de Oncología
Hospital de Clínicas «Dr. Manuel Quintela»
Avenida Italia s/n. Montevideo, 11.600. Uruguay.
Telefax: (598 2) 487 2075
Correo electrónico: onco_cli@hc.edu.uy
Sitio web: www.oncologiamedica.hc.edu.uy

Contactos para publicar es la Revista:

Administración + Edición: DeDos – Productora Editorial.
Email: dedos.uy@gmail.com

