# REVISTA DE ONCOLOGÍA MÉDICA

# Consejo editorial

Dra. Graciela Sabini, PROFESORA

Dra. Lucía Delgado, PROFESORA AGREGADA

Dr. Mario Varangot, PROFESOR AGREGADO

Dr. Gabriel Krygier, PROFESOR ADJUNTO

Dr. Lyber Saldombide, PROFESOR ADJUNTO

Dr. Rodrigo Fresco, PROFESOR ADJUNTO

Dra. Adriana Córdoba, ASISTENTE

Dra. Cecilia Castillo, ASISTENTE

Dra. Guianeya Santander, ASISTENTE

Dr. Diego Touya, ASISTENTE

#### Participan:

Programa Nacional de Control de Cáncer (PRONACCAN)

Cátedra de Oncología Radioterápica

Instituto Nacional del Cáncer (INCA)

Comisión Honoraria de Lucha contra el Cáncer (CHLCC)

Sociedad de Oncología Médica y Pediátrica del

Uruguay (SOMPU)

Coordinación general: Dra. Graciela Sabini Redactor Responsable: Dr. Diego Touya

© Cátedra de Oncología Clínica

Diciembre 2010. Montevideo, Uruguay.

Publicación de distribución gratuita, sin valor comercial.

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

Administración: Ediciones del Trébol. Tel. (598) 2411 3890

Email: Ihvignolo@adinet.com.uy

Impresión: Iconoprint | Fanelcor SA.

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

Depósito Legal: 344.572/10

ISSN 1510-6623

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 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. También se estimula la lectura y el uso compartido entre los estudiantes de Medicina, pero nunca su copia reprográfica ilegal ni mediante ningún otro medio o soporte no autorizado

# Contenido

#### **EDITORIAL**

#### 47 Navigare necesse est...

Prof. Dra. Graciela Sabini

#### PRONACCAN

48 Programa de Colaboración entre el Departamento de Salud y Servicios Humanos de los Estados Unidos de América y el Ministerio de Salud Pública de la República Oriental del

Prof. Dr. Ignacio Musé, Dra. Alejandra Sosa, Dra. Dora Masetti, Sra. Fernanda Bermúdez

#### INICA

#### 53 Noticias del INCA

Dra. Marta Aghazarian

#### PAUTADO ONCOLOGÍA MÉDICA 2010

#### 54 Cáncer de próstata

Docente coordinador: Dr. Rodrigo Fresco

Dr. Gonzalo Spera

#### PAUTADO ONCOLOGÍA MÉDICA 2010

#### 60 Tumores germinales de testículo

Dr. Rodrigo Fresco

#### TRABAJO DE POSTGRADO SELECCIONADO

65 Tumores del estroma gastrointestinal (GIST) en la era de las terapias contra

blancos moleculares

Dra. Andrea Martínez, Dr. Lyber Saldombide

#### ONCOLOGÍA RADIOTERÁPICA

70 Los desafíos de la oncología radioterápica en el Uruguay

Prof. Dr. Pedro Kasdorf

## **CUIDADOS PALIATIVOS**

72 Algunas reflexiones sobre la educación médica desde la óptica de los cuidados paliativos

Dr. Roberto Levin

# CHLCC

76 Programa de Prevención del Cáncer de Cuello Uterino "Dr. Enrique Pouey".

Rodríguez G. Alonso R, Sica A

## 83 Normas

Revista de Oncología Médica



# Navigare necesse est...



Este tercer número de nuestra revista llega conjuntamente con el 11º Congreso de Oncología organizado por SOMPU. El congreso constituye, junto con las Jornadas de Oncología Médica del Interior de la República organizadas anualmente por la Cátedra, un hito importante en nuestra formación médica continua y en el encuentro de camaradería entre colegas.

Esta revista pretende aportar su grano de arena en ambos aspectos siendo, como ya lo hemos recalcado, un ámbito abierto para la participación de todos los que integramos el equipo de salud que participa en el control del cáncer.

En lo personal, este editorial tiene un sentido especial ya que es el último en el que escribo como profesora en ejercicio de la Cátedra de Oncología Clínica. Luego de "algunos" años de trayectoria docente, en marzo del año próximo me retiro oficialmente. Por supuesto que pretendo seguir participando y si es posible aportando, junto a ustedes, mi experiencia.

La Cátedra seguirá su rumbo con gente joven y experiente que volcará lo mejor de sí para el progreso académico y que, estoy segura, abrirá nuevos caminos y recorrerá también los ya trazados. Encontrarán en mí todo el apoyo que las nuevas generaciones merecen.

Quiero agradecer a todos ustedes, integrantes actuales y anteriores de la Cátedra, así como a toda la comunidad oncológica, el apoyo, el cariño y la comprensión que han tenido hacia mi persona. Ha sido un honor para mí el estar con ustedes.

Hasta siempre y adelante.

Ad-

# Programa de Colaboración

entre el Departamento de Salud y Servicios Humanos de los Estados Unidos de América y el Ministerio de Salud Pública de la República Oriental del Uruguay

Prof. Dr. Ignacio Musé, Dra. Alejandra Sosa, Dra. Dora Masetti, Sra. Fernanda Bermúdez

## Introducción

En setiembre de 2009 se firma la Carta de Intención para colaboración entre el Departamento de Salud y Servicios Humanos de los Estados Unidos y el Ministerio de Salud Pública, con la intención de mejorar y aumentar los esfuerzos de cooperación en los campos de salud pública, medicina, ciencias e investigación del cáncer.

En aquella oportunidad se definió una amplia gama de intereses mutuos que incluyen de manera resumida las siguientes áreas: Investigación básica, clínica y transnacional sobre cáncer; Bioinformática y sistemas de datos; Tecnologías y metodologías avanzadas; Sistemas de información sobre salud, incluyendo telecomunicaciones, telemedicina; Difusión de la información sobre el cáncer y educación pública; Desarrollo de capacidades, capacitación de científicos e investigadores y el uso compartido de tecnología, experiencia y pericia; y Mejora de los registros de cáncer existentes.

En la misma Carta se establece que el Programa Nacional de control del Cáncer (PRONACCAN) del Ministerio de Salud Pública del Uruguay y el Instituto Nacional del Cáncer (NCI) de los Estados Unidos de América serán quienes coordinarán el cumplimiento y desarrollo de la misma, en el área específica de sus competencias.

Conjuntamente con el NCI, se seleccionaron tres área específicas de cooperación: a) Investigación científica y clínica; b) Recursos humanos, que incluye la capacitación y desarrollo de investigadores y c) Tecnología, contemplando la incorporación y adaptación de tecnologías avanzadas y el aumento de las infraestructuras de investigación existentes.

Esto ha permitido que representantes nacionales de Argentina, Brasil, Chile, México y Uruguay se hayan unido a la Oficina para el Desarrollo de Programas de Cáncer en América Latina del NCI, para formar la **Red de Investigación de Cáncer de los Estados Unidos y América Latina** (United States-Latin America Cancer Research Network – US-LA-CRN).

Los proyectos de la US-LA-CRN brindarán como resultado una mayor comprensión de la incidencia y mortalidad del cáncer en las diversas poblaciones que conforman América Latina. Con el tiempo, este conocimiento facilitará el diseño y la realización de estudios clínicos y servirá también como guía para mejorar el manejo de pacientes de las poblaciones hispanas de los Estados Unidos.

La US-LA-CRN tiene como objetivos:

- Entender mejor la carga que el cáncer representa, la investigación oncológica y las infraestructuras del tratamiento del cáncer en los países latinoamericanos.
- Promover y apoyar entre países latinoamericanos alianzas con impacto en la investigación básica y clínica del cáncer.
- Establecer relaciones de colaboración a través de alianzas bilaterales con gobiernos latinoamericanos para facilitar la creación conjunta y el sostén de los recursos y
  pericia necesarios para la investigación oncológica y la
  realización de estudios clínicos de calidad superior por
  parte del país participante.

A través de la US-LA-CRN, sus integrantes (USA, Argentina, Brasil, Chile, México y Uruguay) han definido, como paso inicial, la realización de un Estudio Piloto en Cáncer de Mama en América Latina.

Para dar cumplimiento a la Carta de Intención se desig-

nó, por parte de la Autoridad competente de la época y refrendado por las actuales, como Referente y Coordinador Nacional en este Proyecto al Dr. Ignacio M. Musé.

Perfil molecular de cáncer de mama en etapa clinica II y III en mujeres latinoamericanas que reciben tratamiento estándar de referencia

# Antecedentes y justificación

El cáncer de mama es una enfermedad genética y clínicamente heterogénea en la que todavía falta definir marcadores pronósticos y predictivos confiables.

Los perfiles de expresión génica utilizados para definir los subtipos moleculares de cáncer de mama, muestran cierta correlación con la sobrevida a largo plazo y la respuesta al tratamiento. A su vez, la expresión génica se ve modificada por variables múltiples que no siempre están controladas cuando se trata de correlacionar marcadores moleculares con el resultado clínico. Se piensa que la ascendencia genética y los factores socioeconómicos y culturales contribuyen a esta heterogeneidad lo que dificulta una clasificación correcta de las pacientes.

América Latina y el Caribe representan aproximadamente 10% de la población de los países en vías de desarrollo y comprenden 10% de los casos nuevos de cáncer del mundo cada año.

Las mujeres latinoamericanas en su conjunto tienen una menor incidencia de cáncer de mama que la observada en mujeres de países desarrollados, lo que debería reflejarse a nivel molecular y las variaciones en la expresión génica deberían reflejar diferencias a niveles genéticos y epigenéticos en la población latinoamericana.

La mayor incidencia se observa en Uruguay y Argentina, con 110,9 y 88,1 casos por cada 100.000 habitantes, respectivamente, en comparación con 143,8 casos por cada 100.000 habitantes en los Estados Unidos. De acuerdo con las proyecciones para el año 2050, se espera que las tasas de incidencia y mortalidad aumenten a una tasa significativamente más elevada en los países en vías de desarrollo que en los países desarrollados. No obstante que la incidencia de cáncer de mama es más elevada en países desarrollados, la tasa de mortalidad es más baja que en los países en vías de desarrollo. Es probable que estas diferencias estén relacionadas con diferencias en estrategias de detección y acceso al tratamiento.

Las tasas de incidencia y mortalidad por cáncer de mama varían sustancialmente entre distintos grupos étnicos. Se conoce que las mujeres latinoamericanas conforman una población mixta con ascendencia genética de europeos, indígenas americanos y africanos. La ascendencia de una paciente, más que su etnia, puede proporcionar in-

formación confiable acerca del material genético y del riesgo de contraer cáncer de mama. Puede utilizarse una serie de marcadores con información de la ascendencia para calcular la ascendencia genética de las mujeres latinoamericanas que participen en este estudio.

# Objetivos OBJETIVO PRIMARIO

Caracterizar la distribución de perfiles moleculares de cáncer de mama invasivo en estadío II B o III (tipo luminal A, tipo luminal B, tipo similar al receptor 2 del factor de crecimiento epidérmico humano (HER2), tipo basal) en mujeres latinoamericanas.

## **OBJETIVOS SECUNDARIOS**

- Encontrar una asociación entre perfiles moleculares y características histopatológicas del tumor antes del tratamiento, incluyendo el tipo histológico, tamaño, compromiso de ganglios linfáticos y marcadores substitutos.
- Calcular la tasa de respuesta patológica completa (RPc) al tratamiento neoadyuvante estándar en cada uno de los subtipos moleculares de cáncer de mama y evaluar cualesquier diferencias en los índices de respuesta exitosa entre las cohortes de subtipo molecular. Además, se utilizará una evaluación patológica más compleja y detallada llamada carga de cáncer residual (CCR) para evaluar la respuesta patológica parcial a la terapia.
- Descubrir y desarrollar perfiles de expresión génica para fines predictivos y pronósticos.
- Determinar la sobrevida general (SG) de tres y cinco años, el tiempo al primer fracaso del tratamiento y la sobrevida libre de enfermedad (SLE) para cada subtipo molecular y evaluar cualesquier diferencias en esos parámetros entre las cohortes de subtipo.
- Documentar las características demográficas y epidemiológicas de cada subtipo molecular.

Este es un estudio prospectivo, de cohorte, que se llevará a cabo en los cinco países parte de la US-LA-CRN.

## Resumen

El objetivo primario de este estudio piloto es caracterizar la distribución de perfiles moleculares en mujeres latinoamericanas con cáncer de mama en etapa II o III. Los perfiles moleculares se correlacionarán con características epidemiológicas, histológicas y clínicas, incluyendo la respuesta patológica a la terapia neoadyuvante estándar. Más aún, es-

te estudio pretende definir un perfil molecular que prediga la respuesta a la terapia neoadyuvante en el cáncer de mama. Éste es un estudio prospectivo de cohorte en el que no se administrarán medicamentos en fase de investigación a las pacientes. El estudio se llevará a cabo en instituciones participantes en Argentina, Brasil, Chile, México y Uruguay.

El estudio consta de dos partes: la parte A es una parte descriptiva y de observación para caracterizar el perfil molecular del cáncer de mama en mujeres latinoamericanas; la Parte B, es decir, la parte de tratamiento de estándar de referencia del estudio, busca identificar cualesquier asociaciones entre la respuesta a la terapia y los perfiles moleculares. Además de proporcionar información valiosa acerca de la efectividad de la quimioterapia estándar en mujeres latinoamericanas, esta parte del estudio desarrollará infraestructura en la US-LA-CRN para efectuar estudios clínicos adicionales que incorporen biomarcadores genómicos y patológicos complejos, incluyendo estudios para evaluar terapias en fase de investigación en la población latinoamericana.

Para la primera parte del estudio serán elegibles aquellas mujeres con tumores mamarios en etapa clínica II o III no metastáticos. Después que las pacientes hayan firmado el consentimiento informado, se les registra en el estudio y se llena un cuestionario epidemiológico. Después, a las pacientes se les realiza una evaluación clínica, radiográfica y quirúrgica estándar de referencia de rutina. El médico tratante recomendará el tratamiento estándar de referencia apropiado para la paciente —ya sea cirugía primaria o quimioterapia neoadyuvante seguida de cirugía— de conformidad con los lineamientos de las instituciones locales.

Se tomarán muestras de sangre de referencia para estudios genéticos y genómicos. Se obtendrán muestras de tejido para realizar el perfil de expresión génica, ya sea durante el procedimiento de biopsia de rutina o durante la cirugía. En general, a las mujeres que sean candidatas para la quimioterapia neoadyuvante se les hará una biopsia previo al tratamiento para su evaluación histopatológica y valoración del estado ER, PgR, HER2 y Ki67 del tumor como parte del trabajo diagnóstico de rutina. No se requerirá realizar una biopsia a aquellas mujeres que sean candidatas para cirugía primaria sin quimioterapia neoadyuvante; esta decisión deberá basarse en los lineamientos de las instituciones locales. En este caso, la evaluación histopatológica, la valoración de biomarcadores y la obtención de tejido para elaborar el perfil molecular se realiza con los especímenes de resección quirúrgica obtenidos durante la cirugía.

Después de la confirmación histológica del cáncer de mama en etapa II o III, las pacientes elegibles para la quimioterapia neoadyuvante continuarán participando en la Parte B del estudio. Las pacientes que no cumplan con los criterios de inclusión y exclusión para la Parte B del estudio se considerarán como fuera del estudio en este momento.

Todas las pacientes seguirán recibiendo tratamiento estándar de referencia, independientemente de que estén dentro o fuera del estudio.

Durante la Parte B del estudio, se clasificará a las pacientes de acuerdo con sus receptores hormonales y estado HER2 y recibirán quimioterapia neoadyuvante estándar. Se obtendrán muestras de tejido de las resecciones quirúrgicas para su evaluación histopatológica, para la revaloración de ER, PgR y del estado HER2, para evaluar la respuesta patológica al tratamiento neoadyuvante y para estudios de expresión génica. La respuesta patológica completa se define como la ausencia de tumor invasivo en la mama o en los ganglios linfáticos al terminar toda la terapia neoadyuvante; se utilizará una evaluación patológica más compleja y detallada, para evaluar los especímenes quirúrgicos. Se desarrollarán perfiles de expresión génica predictivos y pronósticos en mujeres latinoamericanas.

Las pacientes que estén dentro del estudio recibirán seguimiento hasta por cinco años después del estudio para capturar datos de sobrevida y resultados clínicos. Después del período de seguimiento de cinco años, a las pacientes se les considerará como fuera del estudio.

Además de proporcionar información valiosa acerca de la efectividad de la quimioterapia estándar en mujeres latinoamericanas, el estudio proporcionará la infraestructura de la US-LA-CRN para efectuar estudios clínicos adicionales que incorporen biomarcadores genómicos y patológicos complejos incluyendo estudios para evaluar terapias en fase de investigación en la población latinoamericana.

# Compromisos asumidos por Uruguay

- Asignar representantes, del Ministerio de Salud Pública y de sus afiliados, a cada uno de los comités de la US– LA-CRN (Patología, Investigación Básica y Tecnologías Aplicadas, Oncología Clínica, Epidemiología, Informática y Manejo de Datos, Cirujanos de Cáncer de Mama o Mastología, Bioética y Propiedad Intelectual y Comunicaciones).
- 2. Ejecutar el protocolo en los siguientes centros afiliados:
  - Instituciones reclutadoras:
  - Hospital de Clínicas, Dr. Manuel Quintela (Facultad de Medicina).
  - Hospital Central de las Fuerzas Armadas (Servicio de Sanidad de las Fuerzas Armadas).
  - Instituto Nacional del Cáncer (ASSE).
  - Hospital de la Mujer del Centro Hospitalario Pereira Rossell (ASSE).
- Otras Instituciones
  - Banco de Tumores (Servicio de Sanidad de las Fuerzas Armadas) Almacenamiento y preservación de especímenes.

- Instituto Pasteur de Montevideo. Laboratorio de Microarreglos.
- Garantizar que se hayan adoptado o se vayan a adoptar acuerdos formales entre el Ministerio de Salud Pública y los centros afiliados para la realización de este estudio.
- 4. Incorporar al estudio 40 pacientes por año a lo largo de un período de tres años.
- Adoptar plataformas informáticas determinadas por el Comité Directivo de la US-LA-CRN y aportar datos del estudio a una base de datos compartida por todos los participantes de la US-LA-CRN.
- Cumplir las normas fijadas por el Comité Directivo de la US-LA-CRN respecto al intercambio de datos y a las publicaciones y, hasta que se establezcan dichas normas, velar por la confidencialidad de todos los datos relacionados con el estudio.
- 7. Asumir la responsabilidad de conducir el estudio en el Ministerio de Salud Pública y sus centros afiliados según las normas éticas de la Oficina para la Protección de Sujetos Humanos en Investigación Clínica (OHRP), de la Conferencia Internacional de Armonización (ICH) y las buenas prácticas clínicas, y de los comités de ética locales (o sus equivalentes), o según las normas a las que se ciñan el Ministerio de Salud Pública y sus afiliados, si éstas se consideran más rigurosas.
- Recolectar, manipular, procesar y conservar todas las muestras biológicas, entre ellas biopsias, resecciones quirúrgicas y sangre total, según los Procedimientos Operativos Estándar (SOPs) de la US-LA-CRN.
- Realizar todos los SOPs de patología y todos los análisis de perfil molecular conforme se describen en el protocolo.
- 10. Proporcionar tejidos congelados y otras muestras biológicas para análisis a los laboratorios de referencia que el Comité Directivo de la US-LA-CRN haya indicado, según los acuerdos de transferencia de materiales (ATM) que el Comité Directivo haya establecido y acordado. (Estos ATM serán redactados por el Comité Directivo de la US-LA-CRN).
- 11. El NCI de los Estados Unidos reconoce que todas las muestras biológicas que se recolecten serán de propiedad de la República Oriental del Uruguay y que dichas muestras se compartirán con la US-LA-CRN sin restricciones para cumplir los objetivos primarios y secundarios del estudio piloto de cáncer de mama.
- 12. El Ministerio de Salud Pública y sus afiliados asignarán representantes que por sus conocimientos especializados se consideren idóneos para formar parte del Comité de Monitoreo de Seguridad de Datos (DSMC) de la US-LA CRN. El Comité de Monitoreo de Seguridad de Datos asistirá a las reuniones anuales de la US-LA-CRN y se reunirá periódicamente según sea necesario. (El Comité Directivo determinará más adelante quiénes serán

- los expertos adecuados y cuáles serán sus representaciones. El Comité de Monitoreo de Seguridad de Datos tiene la función de crear las normas y pautas que se refieran a la integridad de los datos, la seguridad de los pacientes y la supervisión de los avances del estudio);
- 13. Colaborar con los subcontratistas del NCI de los Estados Unidos (SAIC-Frederick, Inc., y CCS Associates) a lo largo de este proyecto a fin de interactuar y de facilitar las actividades de la US-LA-CRN.

Actualmente, se ha sometido el protocolo del Estudio a la consideración de los Comités de Ética correspondientes y paralelamente se está en proceso de la firma del Contrato de Ejecución.

Se estima que para el mes de noviembre se podrá dar inicio efectivo a la etapa de reclutamiento de pacientes.

# Importancia y trascendencia

#### 1. Para América Latina

Constituye uno de los primeros proyectos multinacionales en oncología, realizados en el marco de la cooperación entre los gobiernos participantes. Es de destacar, conceptualmente, que se trata de un proyecto científico en el que cada uno de los integrantes es reconocido como parte, a través de un Comité Directivo, generando una horizontalidad en el relacionamiento digna de ser remarcada.

La participación de diferentes países latinoamericanos refuerza los lazos de los equipos intervinientes, propendiendo a la integración mediante el trabajo en red.

# 2. Para la Región

La alta participación de países integrantes del MERCO-SUR genera una oportunidad excepcional para el intercambio de recursos humanos y materiales en la región. Constituye una plataforma para futuros desarrollos de programas de investigación en cáncer y otras patologías, utilizando la experiencia ganada y la infraestructura que se desarrolle.

## 3. Para el Uruguay

El proyecto contempla contribuciones específicas para el equipamiento e insumos en Anatomía Patológica, Banco de Tumores, Informática y Biología Molecular. Mediante estos recursos, se busca la estandarización de los procedimientos principalmente en Anatomía Patológica y Biología molecular. En el mismo sentido se estimula la capacitación específica en las distintas áreas, mediante pasantías en Institutos especializados y misiones de apoyo locales.

## a. Oncología clínica

El trabajo se llevará adelante en los aspectos clínicos sobre la base de la participación multiinstitucional. En cada una de las Unidades, los aspectos clínicos del desarrollo del protocolo están centrados en la actividad de los cirujanos, oncólogos médicos y oncólogos radioterapeutas.

#### b. Anatomía patológica

La integración de los Servicios Anatomía Patológica de los cuatro Centros participantes, con el adecuado equipamiento y reactivos permitirá la estandarización de los procedimientos y la disponibilidad de los recursos para la población asistida.

#### c. Biología molecular

La integración del Instituto Pasteur, con infraestructura y recursos humanos dentro de este proyecto, apoyado con el aporte de los insumos específicos para el mapeo genético de las pacientes constituye un aporte sustancial a nivel nacional y regional.

#### d. Banco Nacional de Tumores

El apoyo de este programa al desarrollo del Banco de Tumores radicado en el Hospital Militar, constituye una contribución sustancial tanto por sus aportes en recursos humanos como en infraestructura. Su desarrollo y consolidación permitirá disponer de este recurso a nivel nacional, con todas sus proyecciones biológicas, científicas y éticas contempladas, tanto como para especímenes de cáncer de mama como de otros tumores.

#### e. Epidemiología e Informática

Si bien el proyecto no tiene como foco central el desarrollo de los aspectos de epidemiología molecular, los mismos son contemplados y permitirán dentro del alcance del modelo, analizar algunos aspectos vinculados a ello.

En lo referente a informática se destaca el estudio de la historia clínica informatizada utilizando Open-Clinic que es un programa fácil de usar, de código abierto, sistema de registros médicos escrito en PHP. PHP es un lenguaje de programación interpretado, diseñado originalmente para la creación de páginas web dinámicas, ampliamente usado. Puede ser desplegado en la mayoría de los servidores web y en casi todos los sistemas operativos y plataformas sin costo alguno.

En este punto también está prevista la adquisición de equipamiento.

# Proyección y futuro

El proyecto de investigación en curso debe servir como modelo para el desarrollo de futuras actividades en Oncología, utilizando la experiencia recogida y el desarrollo de la infraestructura idónea para las mismas.

# Acceso universal

# Dra. Marta Aghazarian

Dpto. de Oncología Médica. Instituto Nacional del Cáncer

LA ORGANIZACIÓN MUNDIAL DE LA SALUD define a la salud, como "un estado de completo bienestar físico, mental y social". Consiste no solamente en el acceso a la atención médica, sino también del acceso a todos los bienes y servicios que son esenciales para una vida saludable o que conducen a ella.

La asistencia a la salud, comprende dentro de sus servicios, la prescripción y dispensación de medicamentos. Esto, constituye parte esencial de la cobertura asistencial, debe garantizarse a todos los habitantes de la República con cobertura equitativa y universal. Existen estándares para el derecho a la salud que son:

- DISPONIBILIDAD: de toda la infraestructura de salud necesaria
- ACCESIBILIDAD: la infraestructura y servicios de salud deben ser accesibles a todas las personas sin discriminación.
- ACEPTABILIDAD: la infraestructura debe estar de acuerdo a la cultura de la sociedad que atiende.
- CALIDAD: infraestructura científica y médicamente apropiada.

Para ofrecer garantías de accesibilidad a los medicamentos, se debe reafirmar el compromiso de mejorar su acceso y promulgar políticas farmacéuticas nacionales. Asimismo debe establecerse un listado basado en pruebas científicas, asegurar la calidad, uso racional y accesibilidad a los mismos.

Nuestro Sistema Nacional Integrado de Salud tiene como objetivo lograr el acceso universal de la atención en salud a toda la población en niveles de cobertura y calidad homogéneas, con justicia distributiva en la carga económica que el gasto en salud representa para cada ciudadano.

Contamos con:

- Formulario Terapéutico de Medicamentos (FTM) para todo el Sistema Sanitario del país.
- Protocolización de todas las patologías, en particular las de baja prevalencia y alto costo (Fondo Nacional de Recursos).

## Formulario Terapéutico de Medicamentos:

Es un listado único de medicamentos por denominación genérica de los principios activos, de aquellos medicamentos que son de alto valor terapéutico; es decir, que tienen evidencia científica de su utilidad para los problemas sanitarios del país.

El Servicio de Quimioterapia del INCA y el Banco Nacional de Drogas Antitumorales (BDA) fueron creados en 1985 para el asesoramiento, administración, evaluación y control de la medicación antitumoral que se suministra a pacientes usuarios de ASSE y al Hospital Universitario.

La medicación que provee es adquirida a través de un proceso de licitación centralizada por la Unidad Centralizada de Adjudicaciones (UCA), con el asesoramiento de una comisión.

El BDA asesora sobre las indicaciones, contraindicaciones, controles y conducta frente a las complicaciones de los tratamientos. Además participa en el establecimiento del listado de medicamentos que hayan demostrado efectividad terapéutica y cuya administración sea compatible con las condiciones de nuestro país. Asimismo, establece la cantidad de medicación a ser provista en cada caso, de acuerdo a los protocolos terapéuticos, disponibilidad de la medicación y puede efectuar la prestación de la medicación en los casos de falta de disponibilidad, a Instituciones que no pertenezcan al sector público.

Las distintas unidades ejecutoras solicitan la medicación a través de protocolos establecidos; esta solicitud es analizada por una Comisión Técnica Asesora del BDA y una vez aceptada se realiza el envío de la medicación.

Se brinda asesoramiento técnico y la recepción de denuncias de efectos adversos (fármaco-vigilancia) a los médicos que así lo requieran.

La dirección del INCA participa activamente en la evaluación, consideración y autorización de medicación en situaciones clínicas de complejidad, estando junto con el BDA a disposición de las inquietudes de los colegas especialistas con el objetivo de lograr una comunicación fluida y de esta manera brindar el mejor servicio asistencial de nuestros usuarios.

## Teléfonos de referencia:

INCA Tel.: 2481 7096 BDA Tel.: 2481 8910

# Cáncer de próstata

Docente coordinador: **Dr. Rodrigo Fresco Dr. Gonzalo Spera** 

# Tamizaje (screening)

La evidencia con la que se cuenta es insuficiente como para la recomendación de un programa de tamizaje (screening) a nivel poblacional.

Dos ensayos que estudian el eventual beneficio de un programa de *screening* versus el cuidado convencional han sido publicados recientemente (N Engl J Med 2009; 360: 1310–9 y N Engl J Med 2009; 360: 1310–9), uno de ellos positivo, habiendo encontrando una pequeña reducción en el riesgo acumulado de cáncer de próstata en el brazo experimental, con serias consideraciones en cuanto a su diseño y conducción, que no permiten la recomendación de la implementación de esta conducta en forma rutinaria (*screening* con PSA y tacto rectal cada 4 años).

Sin embargo, la decisión de realizar TR y PSA en forma periódica a un paciente en particular con el objetivo de realizar un diagnóstico precoz debe ser una decisión tomada en forma individual evaluando cuidadosamente el riesgo de cáncer de próstata del paciente así como los riesgos y beneficios de esta conducta.

# Diagnóstico y estadificación

# Diagnóstico positivo

Se basa en el tacto rectal, PSA, ecografía transrectal y certificación histológica en muestra obtenida por PBP ecoguiada con determinación del grado histológico (score de Gleason).

# DIAGNÓSTICO DE EXTENSIÓN LESIONAL

- Tacto rectal.
- Ecografía transrectal (RM endorectal): tamaño, compromiso capsular, compromiso ganglionar.
- Estado de los ganglios linfáticos regionales: en

- pieza de linfadenectomía o biopsia laparoscópica. (Imagenología: no permite descartar con certeza el compromiso).
- Centellograma óseo: en pacientes con PSA > 10 μg/l y/o Gleason ≥ 7 y/o ≥ T3 o dolores óseos.
- TC de abdomen y pelvis: en pacientes con: PSA > 10 μg/l y/o Gleason ≥ 7 y/o ≥ T3 o síntomas.
- Radiografía de tórax.
- Estudios biológicos: PSA, hemograma, fosfatasa alcalina
- Creatininemia.
- Otros estudios: según las manifestaciones clínicas o los hallazgos de laboratorio.

# ESTADIFICACIÓN SEGÚN SISTEMA TNM (2002) Tumor primario (T)

TX: No es posible evaluar el tumor primario.

T0: Sin evidencia de tumor primario.

T1: Tumor subclínico, no palpable ni visible mediante imágenes.

T1a: Hallazgo histológico incidental en ≤ 5% del tejido resecado.

T1b: Hallazgo histológico incidental en > 5% del tejido resecado.

T1c: Tumor identificado mediante PBP (ej.: debido a PSA elevado).

T2: Tumor confinado a la próstata.\*

T2a: Tumor que compromete el 50% o menos de un lóbulo.

T2b: Tumor que compromete > 50% de un lóbulo

T2c: Tumor que compromete ambos lóbulos.

T3: Tumor que se extiende a través de la cápsula prostática.

T3a: Extensión extracapsular (unilateral o bilateral).

T3b: Tumor invade la(s) vesícula(s) seminal(es).

T4: Tumor que está fijo o invade estructuras adyacentes diferentes a las vesículas seminales: cuello vesical, esfínter externo, recto, músculos elevadores y/o la pared pélvica.

# Ganglios linfáticos regionales (N)

# (ganglios de la pelvis por debajo de la bifurcación de las arterias ilíacas comunes)

NX: No es posible su evaluación.

N0: No hay metástasis en ganglios linfáticos regionales.

N1: Metástasis en ganglios linfáticos regionales.

#### Metástasis a distancia (M)

MX: Metástasis a distancia no son evaluables.

M0: No hay metástasis a distancia.

M1: Metástasis a distancia.

M1a: Ganglios linfáticos no regionales.

M1b: Óseas.

M1c: Otros sitios con o sin metástasis óseas.

## Grado histopatológico (G)

GX: El grado no puede ser determinado.

G1: Bien diferenciado (Gleason 2-4).

G2: Moderadamente diferenciado (Gleason 5-6).

G3-4: Pobremente diferenciado o indiferenciado (Gleason 7-10).

#### Agrupación estadios

#### Estadio I

T1a, N0, M0, G1.

## Estadio II

T1b, N0, M0, cualquier G.

T1c, N0, M0, cualquier G.

T1, N0, M0, cualquier G T2, N0, M0, cualquier G.

T1a, N0, M0, G2-4.

#### Estadio III

T3, N0, M0, cualquier G.

#### Estadio IV

T4, N0, M0, cualquier G.

T, N1, M0, cualquier G.

Cualquier T, cualquier N, M1, cualquier G.

# Categorías de riesgo de en pacientes con cáncer de próstata localizado

Los sistemas más comúnmente empleados para estratificación del riesgo son la clasificación en grupos de riesgo de D'Amico (D'Amico et al. JAMA 1998; 280: 969) y los nomogramas.

- Grupos de riesgo de D'Amico.
  - Riesgo bajo: T1-T2a y Gleason 2-6 y PSA< 10.

- Riesgo intermedio: T2b y/o Gleason 7 y/o PSA 10-20
- Riesgo alto: T2c y/o Gleason ≥ 8 y/o PSA> 20.

# **Nomogramas**

# (Disponibles online y gratuito en: www. mskcc.org/applications/nomograms/prostate/)

Predicen con mayor certeza que la agrupación de riesgos la probabilidad de recaída postratamiento. La mayoría predice el riesgo de progresión de la enfermedad a 5–7 años postratamiento radical. Los más comúnmente empleados, validados en estudios clínicos, están disponibles en los siguientes artículos:

- Nomograma pre prostatectomía radical (Kattan et al. J Natl Cancer Inst 1998; 90:766-771).
- Nomograma post prostetectomía radical (Kattan et al. J Clin Oncol 1999;17:1499-1507).
- Nomograma pre radioterapia tridimensional conformada (Kattan et al. J Clin Oncol 2000; 18:3352–3359).
- Nomograma pre braquiterapia (Kattan et al. Urology 2001; 58: 393–399).

# Recaída bioquímica: definiciones y diagnóstico

#### **DEFINICIONES**

- Recaída bioquímica post-prostatectomía radical:
   existen múltiples definiciones. La que se asocia en
   mejor medida a mortalidad por cáncer de próstata y aumento subsiguiente del PSA es: ascenso del
   PSA por encima de 0,4 ng/ml en algún momento
   de la evolución post prostatectomía radical.
- Recaída bioquímica post-radioterapia radical: se aplica la definición de ASTRO de 2006. Elevación por encima de 2 ng/ml por encima del nadir.

# PREDICCIÓN DE LA EVOLUCIÓN Y DEL SITIO DE RECIDIVA

La recaída bioquímica no es sinónimo de recaída clínicamente relevante ni de muerte por cáncer de próstata. Sólo un 30-40% de los pacientes con recaída bioquímica presentará una recaída clínica.

En vistas a la definición del pronóstico y tratamiento es importante predecir qué pacientes pueden presentar una recaída clínica, así como el sitio de recidiva. Para ello, se deben considerar:

 Características de la enfermedad al diagnóstico: PSA pretratamiento radical, score de Gleason, estadio TNM, estado de los márgenes quirúrgicos en pacientes prostatectomizados.

 Características de la recaída: tiempo a la recaída, valor absoluto de PSA, tiempo de duplicación del PSA. Este último es el principal factor predictivo de recurrencia clínica y mortalidad por cáncer de próstata. En www.mskcc.org/applications/nomograms/prostate/ está disponible un calculador del tiempo de duplicación del PSA.

#### VALORACIÓN COMPLEMENTARIA (PARACLÍNICA)

Es excepcional la positividad de los estudios complementarios (paraclínicos) en pacientes con PSA menor de 20–40 ng/ml. Su solicitud debería limitarse a pacientes con PSA mayor de 20 y/o tiempo de duplicación del PSA menor a 6 meses. En estos pacientes se recomienda solicitar:

- TC de abdomen y pelvis.
- Centellograma óseo.

# Tratamiento del cáncer de próstata localizado/locorregional (T1–4/NX o N1/M0)

# Tratamiento sistémico. Hormonoterapia neoadyuvante

- Pre prostatectomía radical: no se recomienda (sin ventaja en la SV libre de recaída bioquímica ni la SV global).
- Pre radioterapia radical + concurrente con la RT: en el cáncer de próstata localizado de riesgo intermedio el bloqueo androgénico completo (agonista LhRh + antiandrógeno) 2 meses antes, 2 meses durante y 2 meses luego de finalizada la RT logra un aumento en la SVG en comparación con el tratamiento de RT radical exclusivo. Este beneficio se pierde en el grupo de pacientes con comorbilidad moderada-severa (según clasificación ACE-27; formulario disponible en internet para descarga del mismo en formato PDF en http://www.rtog.org/ members/protocols/0815/ACE-27.pdf. Una puntuación mayor igual de 2 en cualquier dolencia clasifica al paciente dentro del grupo de comorbilidad moderada-severa. Online también en http://oto. wustl.edu/clinepi/calc.html.), observándose inclusive una SVG menor (estadísticamente significativa) cuando se utiliza el tratamiento combinado (JAMA. 2008;299(3):289-295).

En pacientes con cáncer de próstata localizado de alto riesgo y localmente avanzado un curso corto de entre 4 y 6 meses de hormonoterapia (HT) neoadyuvante y concurrente con la radioterapia externa convencional se asocia a mejorías en las tasas de control local, a distancia y en algunos casos so-

- brevida global en comparación con la radioterapia exclusiva.
- Tipo y duración de la HT: goserelina 3,6 mg s.c. cada 28 días asociada a flutamida 250 mg v.o. c/8 h a comenzar entre 2 y 4 meses previo al comienzo de la radioterapia y manteniéndola durante la misma.
- Es importante destacar que la HT neoadyuvante y concurrente con goserelina y flutamida por 4 meses seguida del mismo tratamiento en forma adyuvante por 2 años se asocia a mejorías en las tasas de control local, a distancia y sobrevida libre de enfermedad a 5 años en comparación con la hormonoterapia neoadyuvante exclusiva.
- Se desconoce el beneficio agregado de la HT neoadyuvante en pacientes que reciben hormonoterapia adyuvante.

# Tratamiento sistémico. Hormonoterapia adyuvante

Beneficio demostrado en términos de sobrevida libre de progresión (SLP) y sobreviva global (SVG) en las siguientes situaciones:

- Luego de radioterapia: en pacientes con enfermedad localizada de alto riesgo (y eventualmente riesgo intermedio) o localmente avanzada (T3/4) o N1 (+/- hormonoterapia neoadyuvante y/o concurrente).
- Luego de prostatectomía radical: en pacientes con compromiso ganglionar regional (N1).
- Tipo y duración de la HT:
- Goserelina 3,6 mg s.c. (o leuprolide 3,6 mg i.m.) cada 28 días +/- flutamida o ciproterona por 6 meses a 3 años, o hasta progresión lesional.
- Bicalutamida 150 mg v.o. por 2 años o hasta progresión lesional (alternativa en pacientes que desean conservar la actividad física y sexual).
- No existe evidencia suficiente para hacer mayores recomendaciones sobre el esquema de tratamiento (adyuvancia exclusiva o asociada a neoadyuvancia y/o a HT concurrente), el tipo de HT y su duración.

# Tratamiento sistémico. Hormonoterapia exclusiva

En pacientes con enfermedad localmente avanzada (T3-4) o con compromiso ganglionar regional (N1) en los que no recibirán tratamiento local ya sea por negativa del paciente o en función de su edad y comorbilidades. Beneficio en la SLP y posible beneficio en la SVG.

# Prevención de la ginecomastia dolorosa

Considerar radioterapia previa a la hormonoterapia.

# Seguimiento en pacientes sometidos a manejo expectante

- PSA cada 3-6 meses.
- TR cada 6-12 meses.
- Considerar la eventual repetición de la biopsia prostática para descartar aumento del grado histológico (la primera rebiopsia aproximadamente al año de la inicial).

# Seguimiento luego de prostatectomía radical +/- HT

- PSA a los 2-3 meses y luego cada 6-12 m (El PSA debe ser indetectable pasados los 2 meses de la prostatectomía radical).
- TR cada 6-12 meses.

# Seguimiento luego de radioterapia +/- HT

- PSA cada 6-12 m (El PSA debe alcanzar el nadir (ideal menor a 1 μg/l) dentro de los 18-24 meses que siguen a la radioterapia radical.
- TR cada 6-12 meses.

# Tratamiento de la recaída bioquímica

Las opciones terapéuticas son:

# 1. Tratamiento local de rescate.

Radioterapia radical: es de rescate en pacientes previamente prostatectomizados o prostatectomía de rescate en pacientes previamente irradiados: su indicación debe limitarse a pacientes en los cuales las características de la enfermedad al diagnóstico y las características de la recidiva sugieren una recaída exclusivamente local.

Los candidatos ideales serían aquellos con:

- a. Características de la enfermedad al debut: PSA pretratamiento radical menor a 10 ng/ml, T1-2ª, Gleason ≤ 7, márgenes quirúrgicos positivos, ganglios e invasión vesículas seminales negativos.
- b. Características de la recidiva: tiempo a la recidiva mayor a 2 años, tiempo de duplicación del PSA mayor de 12 meses; y
- c. Expectativa de vida mayor a 10 años.

La experiencia en Uruguay con prostatectomía de rescate es muy limitada por lo que los potenciales candidatos usualmente reciben hormonoterapia.

## 2. Hormonoterapia.

De elección en pacientes en los cuales las características de la enfermedad al diagnóstico y las características de la recidiva predicen un riesgo elevado de recaída clínicamente relevante y mortalidad por cáncer de próstata. Por ejemplo: (1) características de la enfermedad al debut: T3, Gleason 8–10, PSA pre-tratamiento radical mayor de 20, ganglios positivos, invasión vesículas seminales; (2) tiempo a la recidiva menor de 12–24 meses, tiempo de duplicación del PSA menor a 12 meses. Opción también en todo pacientes no candidato a tratamiento local de rescate.

#### 3. Observación.

Opción en pacientes con bajo riesgo de recaída clínica y muerte por cáncer de próstata, especialmente en aquellos con expectativa de vida corta.

# Tratamiento del cáncer de próstata metastásico hormonosensible

La hormonoterapia antiandrogénica es el tratamiento inicial de elección en todo paciente con diagnóstico de cáncer de próstata metastático. Las siguientes opciones terapeúticas tienen similar eficacia pero diferente perfil de toxicidad/efectos adversos/complicaciones:

- Orquiectomía bilateral.
- Superagonistas LHRH (goserelina, leuprolide, buserelina, triptorelina).
- Antiandrógenos no esteroideos (flutamida, bicalutamida, nilutamida).
- Antiandrógenos esteroideos (ciproterona).

En pacientes sintomáticos que comienzan un tratamiento con superagonistas LHRH debe administrarse antiandrógenos en forma concomitante por un período de aproximadamente un mes para evitar el fenómeno de *flare*.

El bloqueo androgénico total se asocia a un beneficio marginal en sobrevida con un incremento significativo de los efectos adversos, por lo que no se recomienda rutinariamente.

En cuanto al momento de inicio del tratamiento, un metanálisis recientemente publicado evidencia que el inicio inmediato (enfermedad asintomática) de la hormonoterapia de primera línea en el cáncer de próstata avanzado con enfermedad en progresión (no se incluye progresión exclusiva por PSA) ofrece una mínima reducción del riesgo de muerte por cáncer de próstata frente al inicio en diferido (enfermedad sintomática) de la misma, que no se traduce en un aumento de la SVG. (J Clin Oncol. 2007;25:1596–1605).

Los pacientes con enfermedad clasificada como

agresiva (desarrollo de metástasis en los primeros 3 años luego de cirugía) podrían ser los que más se beneficiarían del inicio temprano de la HT de primera línea (JAMA. 1999;281:1591–1597).

La terapia hormonal intermitente aún se considera una estrategia experimental por lo que no debe aplicarse en la práctica clínica estándar en forma rutinaria. Sin embargo, podría tener indicación en situaciones específicas, como por ejemplo pacientes con indicación de tratamiento con superagonistas LHRH que deseen mantener una vida sexual activa.

En caso de falla de la terapia hormonal de primera línea, las maniobras hormonales de segunda línea logran respuestas en un 20–30% de los pacientes. La maniobra hormonal de segunda línea a elegir dependerá de la primera línea recibida. Por ejemplo, retiro del antiandrógeno en pacientes con BAC, agregado de antiandrógenos en pacientes con castración quirúrgica o química, etc.

El retiro del AA en pacientes bajo BAC resulta en una reducción del 50% PSA en 15-30% de los pacientes luego del BAC, manteniendo la supresión androgénica con un tiempo a la progresión de 3-5 meses.

El ketoconazol (K) suprime la producción de andrógenos testiculares y adrenales, complementando a los agonistas LhRh.



La indicación de ketoconazol debe realizarse manteniendo el agonista LhRh y agregando un corticoide (dosis equivalente a 40 mg de hidrocortisona o 1,5 mg de dexametasona por día) para disminuir las probabilidades de una falla suprarrenal. A dosis de 300 o 400 mg/8 en forma continua, produce una reducción del 50% del PSA en el 11% de los pacientes con escasas RO, con una aceptable tolerancia.

Su indicación en forma concurrente con el retiro del anti-andrógeno produce una reducción del 50% del PSA en el 27% de los pacientes y un 20% de RO.

No hay diferencias entre retiro de AA y retiro de AA + K en términos de SVG o TTP (J Clin Oncol. 2004;22:1025–1033).

El ketoconazol (± retiro AA) es una opción en los pacientes asintomáticos con CPHR en progresión humoral.

# Tratamiento del cáncer de próstata metastásico hormono-refractario

**Definición:** enfermedad progresiva con niveles de testosterona de castración y hormono refractariedad (dos manipulaciones hormonales y retiro de antiandrógenos [si aplicara]).

# Tratamiento sistémico de primera línea

Se sugiere no iniciar el tratamiento quimioterápico hasta aparición de síntomas. La progresión humoral per se no es una indicación formal de quimioterapia.

La quimioterapia basada en docetaxel es la única que ha mostrado prolongar la sobrevida por lo que constituye el tratamiento de primera línea: docetaxel 75 mg/m² i.v. cada 3 semanas + prednisona 10 mg v.o. día.

El docetaxel semanal ha demostrado menor eficacia que su administración cada 3 semanas por lo que debe reservarse exclusivamente para pacientes no candidatos al esquema de elección.

# Progresión post-quimioterapia basada en docetaxel

En un estudio aún no publicado pero recientemente presentado en ASCO 2010, la combinación cabazitaxel + prednisona (CBZP) demostró ser más eficaz que MP (en términos de SVG, SVLP, RO) en CPHR avanzado que progresa luego de primera línea de QT con docetaxel. En caso de estar disponible puede indicarse en pacientes con buen estado general (ECOG PS 0–1).

# REVISTA DE ONCOLOGÍA MÉDICA | 2010; VOLUMEN 2, NÚMERO 2 Pautado de Oncología Médica 2010. Cáncer de próstata

R. FRESCO, G. SPERA

CBZP no parece ser más eficaz que MP en paliación del dolor en segunda línea de QT para CPHR. CBZP parece presentar significativamente mayor toxicidad (NF, diarrea) y cantidad de EA letales (1,9 vs 4,9%). El eventual beneficio de su indicación debe ser balanceado con su potencial toxicidad.

Como otras opciones pueden emplearse:

- Mitoxantrona 12 mg/m² i.v. D1 cada 3 semanas + prednisona 10 mg v.o. día.
- Ketoconazol 200 mg/m<sup>2</sup>: opción en pacientes asintomáticos con progresión humoral.
- Otros regímenes de quimioterapia potencialmente útiles (mejoría subjetiva, reducción del PSA) incluyen la ciclofosfamida, vinorelbine y combinaciones de estramustina con agentes antimicrotúbulo (paclitaxel, vinblastina) y con etopósido.

 Considerar tratamiento analgésico con radioisótopos.

## **Bifosfonatos**

El bifosfonato indicado en el cáncer de próstata metastático hormonorefractario con metástasis óseas es el ácido zoledrónico.

Los estudios que compararon pamidronato vs. placebo no demostraron beneficio significativo en aquellos pacientes que recibieron pamidronato, por lo que este bifosfonato no debe emplearse en el cáncer de próstata hormonorefractario.

No existen a la fecha estudios que demuestren el beneficio de los bifosfonatos en el cáncer de próstata hormonosensible.

# Tumores germinales de testículo

Dr. Rodrigo Fresco

# Diagnóstico

# Diagnóstico positivo

El diagnóstico presuntivo se basa en la anamnesis y examen clínico, la ecografía testicular y la determinación de marcadores tumorales (AFP, ßHCG y AFP). El diagnóstico definitivo se obtiene a través de la orquiectomía radical por vía inguinal, la cual constituye una maniobra diagnóstica, terapéutica y estadificadora.

En pacientes con un diagnóstico presuntivo de tumor germinal en base a los estudios mencionados, y con una enfermedad metastásica que amenace la vida a corto plazo, debe considerarse la realización de poliquimioterapia en forma urgente, aún en ausencia de confirmación a través de la orquiectomía.

## Diagnóstico de extensión lesional

- Anamnesis y examen físico.
- Estudio anátomo-patológico de la pieza de orquiectomía: permite la definición del pT.
- Marcadores tumorales pre y postorquiectomía: en caso de elevación de la AFP el manejo terapéutico postorquiectomía y el seguimiento debe ser el de un tumor germinal no seminomatoso (TGNS) aún ante la ausencia de elementos no seminomatosos en la pieza de orquiectomía. Recordar vida media de los MT: AFP 5-7 días, ßHCG 18-36 horas.
- TC tórax-abdomen-pelvis y radiografía tórax.
- Otros estudios (TC/RM cráneo, centellograma óseo, etc.): en base a las manifestaciones clínicas o los signos de laboratorio.

# Exámenes de valoración general

 Hemograma, creatininemia, azoemia, ionograma, funcional y enzimograma hepático.

#### Otras consideraciones

Discutir con el paciente acerca de la posibilidad de esterilidad post-QT y en consecuencia de la opción de la criopreservación de semen.

# Estadificación y determinación de riesgo

# **Estadificación TNM**

En base a la clínica, los exámenes mencionados y el estudio de la pieza de orquiectomía se realiza la estadificación basándose en el sistema TNM:

T: tumor primario (se clasifica luego del estudio de la pieza de orquiectomía radical).

pTx: no se puede evaluar el tumor primario (si no se realizó orquiectomía radical se asigna esta categoría).

pT0: no hay evidencias de tumor primario.

pTis: carcinoma in situ.

pT1: tumor limitado al testículo y epidídimo sin invasión vascular o linfática ni de la vaginal.

pT2: tumor limitado al testículo y epidídimo con invasión vascular o linfática o de la vaginal.

pT3: tumor que invade el cordón espermático.

pT4: tumor que invade el escroto.

N: ganglios linfáticos regionales (paraaórticos, preaórticos, interaortocava, precavos, paracavos, retrocavos, retroaórticos y los localizados a la largo de la vena espermática. Los ganglios ilíacos comunes, ilíacos externos e internos e inguinales se consideran regionales sólo después de una cirugía escrotal o inguinal).

Nx: no se pueden evaluar.

R FRESCO

N0: no hay metástasis en ganglios linfáticos regionales.

N1: metástasis en uno o más ganglios  $\leq$  2 cm. N2: metástasis en uno o más ganglios > 2 cm pero  $\leq$  5 cm.

N3: metástasis en uno o más ganglios > 5 cm.

M: metástasis a distancia.

M0: sin evidencias.

M1a: metástasis en ganglios no regionales o pulmonares.

M1b: metástasis viscerales no pulmonares.

S: marcadores tumorales séricos (determinados inmediatamente antes de la quimioterapia).

S0: marcadores tumorales normales.

S1: MT elevados pero AFP < 1.000, βHCG < 5.000, LDH < 1,5x límite superior normal S2: AFP 1.000–10.000, βHCG 5.000–50.000, LDH 1,5–10 xN.

S3: AFP > 10.000, βHCG > 50.000, LDH > 10 xN.

En base a esta clasificación se propone la siguiente agrupación en estadios:

**Estadio I**: tumor limitado al testículo. Se subdivide en IA (T1,N0,M0,S0), IB (T2-4,N0,M0,S0), IS (T1-4, N0,M0,S1-3).

**Estadio II**: enfermedad con compromiso ganglionar retroperitoneal pero no más allá de éste. El estadio II se subdivide en IIA (T,N1,M0,S0-1), IIB (T,N2,M0,S0-1), IIC (T,N3,M0,S0-1). Los pacientes con compromiso retroperitoneal exclusivo pero un nivel de marcadores S2 o S3 se clasifican como estadio III.

**Estadio III**: enfermedad diseminada a ganglios no regionales, o metástasis parenquimatosas, o metástasis retroperitoneales exclusivas con marcadores S2 o S3. Se subdivide en: IIIA (T,N,M1a,S0-1), IIIB (T,N1-3,M0,S2 - T,N,M1a,S2), IIIC (T,N1-3, M0,S3 - T,N,M1a,S3 - T,N,M1b,S)

# Determinación del riesgo

Debe asignarse en todo paciente con enfermedad metastásica. Para ello se tienen en cuenta: topografía tumor primitivo, topografía metástasis, nivel de marcadores tumorales.

La clasificación internacional de riesgo del *International Germ Cell Cancer Collaborative Group* (IGCCCG) es la siguiente (tabla 1):

TABLA 1.

	TGNS	SEMINOMA
RIESGO BUENO (todos presen- tes)	Primario testicular o re- troperitoneal No met. viscera- les extrapulmonares AFP<1.000 ng/ml HCG<5.000 mU/ml LDH<1,5 lim. sup. nor- mal	Cualquier valor HCG No met. viscerales ex- trapulmonares Cualquier topografía primario
RIESGO INTERMEDIO	Primario testicular o re- troperitoneal No met. viscera- les extrapulmonares AFP1.000–10.000 ng/ml HCG 5.000–50.000 mU/ml LDH1,5–10 lim. sup. normal	Cualquier valor HCG Si met. viscerales ex- trapulmonares Cualquier topografía primario
RIESGO POBRE (al menos 1 pre- sente)	AFP>10.000 ng/ml HCG > 50.000 mU/ml LDH >10 lim. sup. nor- mal Si met. viscerales extra- pulmonares Primario mediastinal	No aplicable

	RIESGO	RIESGO	RIESGO	
	BUENO	INTERMEDIO	POBRE	
	% pac. al diag/	% pac. al diag/	% pac. al diag/	
	SV a 5 a.	SV a 5 a.	SV a 5 a.	
TGNS	60% / 90–95%	26% / 80%	14% / 48%	
SEMINOMA	90% / 90–95%	10% / 70–80%	No aplicable	

## Tratamiento del seminoma

## Seminoma estadio I

Existen tres opciones de manejo postorquiectomía para el seminoma estadio I:

- 1. Radioterapia paraaórtica ± ilíaca.
- 2. Quimioterapia con carboplatino AUC 7 x l serie.
- 3. Seguimiento exclusivo sin tratamiento.

Para la decisión terapéutica deben considerarse fundamentalmente:

- Preferencias del médico tratante y del paciente.
- Morbilidad aguda y tardía de los tratamientos.
- Posibilidades institucionales y compromiso del paciente con el seguimiento clínico-imagenológico y humoral a largo plazo. Tener en cuenta que los pacientes que reciben RT son los que requieren un seguimiento menos intensivo mientras que en los que se elige el seguimiento exclusivo se requiere un seguimiento clínico-imagenológico más intenso.

Adicionalmente puede considerarse:

 Riesgo recidiva sin tratamiento. Este riesgo es globalmente de un 15-20%. Los factores de riesgo de riesgo recidiva retroperitoneal en el seminoma esR. FRESCO

tadio I son: tamaño tumor ≥ 4 cm e invasión rete testis. En ausencia de estos factores, el riesgo de recidiva es aproximadamente 15%, en presencia de ambos es aproximadamente 30%.

En caso de seguimiento, el esquema de seguimiento sugerido es:

	Años 1-3	Años 4-7	Años ≥8
HC y EF	3–4 m	6 m	Anual
AFP, βHCG, LDH	3–4 m	6 m	Anual
TC abd-pelvis	3-4 m	6 m	Anual
Rx tórax	3–4 m	6 m	Anual

En los pacientes con seminoma estadio I que recaen luego del tratamiento o durante el seguimiento, el tratamiento de la recidiva es en función de la extensión de la misma. Pueden recibir RT (en caso de recidiva retroperitoneal exclusiva) o PQT (PEBx3 o EPx4 o PEBx4 según el riesgo).

# Seminoma estadio IIA-B (no bulky)

El tratamiento estándar postorquiectomía es la RT a nivel lumboaórtica e ilíaca.

Puede considerarse la quimioterapia (EPx4 o PE-Bx3) en pacientes seleccionados con contraindicaciones para la RT o que no deseen recibirla.

## Seminoma estadios IIC y III

- Pacientes de riesgo bajo: PEB x 3 o EP x 4.
- Pacientes de riesgo intermedio: PEB x 4.

# Tratamiento de los tumores germinales no seminomatosos (TGNS)

# TGNS estadio I A-B

Existen tres opciones de manejo postorquiectomía para los TGNS estadio I A-B:

- 1. Poliquimioterapia (PEB x 2)
- 2. Seguimiento exclusivo sin tratamiento
- 3. Linfadenectomía retroperitoneal Las opciones 1 y 2 son las más empleadas en Uruguay.

Para la decisión terapéutica deben considerarse:

• Riesgo recidiva sin tratamiento. Este riesgo es globalmente de un 30%. Los factores de riesgo de riesgo recidiva retroperitoneal en los TGNS estadio I son: invasión vásculo-linfática (el factor de mayor impacto), carcinoma embrionario > 50%, ausencia de tumor saco vitelino, ausencia de teratoma. En ausencia de estos factores, la tasa de recidiva a 2

- años es del 0%, con 1 factor 10%, 2 factores 25% y 3–4 factores 60%. El riesgo de recidiva es aproximadamente 15%, en presencia de ambos es aproximadamente 30%.
- Posibilidades institucionales y compromiso del paciente con el seguimiento clínico-imagenológico y humoral a largo plazo.
- Morbilidad aguda y tardía de los tratamientos.

En ausencia de factores de riesgo recidiva, considerar firmemente la posibilidad de seguimiento en pacientes comprometidos.

En presencia de factores de riesgo recidiva, cualquiera de las opciones son viables, prefiriéndose la PQT o el seguimiento.

En caso de realizarse linfadenectomía retroperitoneal, se recomienda PQT (PEBx2) en caso pN2-3.

En caso de seguimiento, el esquema de seguimiento sugerido es:

	Año 1	Año 2	Año 3	Año 4	Año 5	$\tilde{Ano} \geq 6$
HC y EF	1–2 m	2 m	3 m	4 m	6 m	Anual
AFP, βHCG, LDH	1–2 m	2 m	3 m	4 m	6 m	Anual
TC abd-pelvis	2-3 m	3-4 m	4 m	6 m	Anual	Anual
Rx tórax	1–2 m	2 m	3 m	4 m	6 m	Anual

## TGNS estadio IS

PQT: EP x 4 o PEB x 3

# TGNS estadio IIA-B (no bulky)

En caso de:

- MT postorquiectomía elevados: PQT (PEB x 3-4 o EP x 4; elección en función del riesgo determinado por el nivel de elevación MT).
- MT postorquiectomía normales: PQT (PEB x 3 o EP x 4). En casos seleccionados puede considerarse la linfadenectomía retroperitoneal seguida o no de PQT en función del estadio pN.

# TGNS estadio IIC y III

- Pacientes de riesgo bajo: PEB x 3 o EP x 4
- Pacientes de riesgo intermedio/alto: PEB x 4 Consideraciones:
- La eficacia del carboplatino es inferior a la del cisplatino.
- El plan PEB estándar es el de administración en 5 días. Puede considerarse la utilización de PEB en 3 días (ver esquema al final del capítulo); su eficacia es similar a la del plan en 5 días pero la toxicidad aguda es mayor.
- La eficacia el plan VeIP es similar a la del PEB pero tiene mayor mielotoxicidad. Puede considerarse

R FRESCO

- en casos que desee evitarse la toxicidad pulmonar de la bleomicina.
- No se recomienda administrar más de 4 series de PQT. En caso de persistencia MT elevados post-4ª serie → PQT 2ª línea. En caso de MT normales post-4ª serie → cirugía (ver abajo)

# Manejo de las masas residuales post-quimioterapia

#### Seminoma

La histología de las masas residuales en el seminoma es: fibrosis/necrosis en 70–85% de los casos, tumor residual en 15–30% de los casos. El manejo sugerido es:

- Masa residual menor de 3 cm: seguimiento imagenológico.
- Masa residual mayor o igual a 3 cm: cirugía de resección de masa residual. Si se dispone de la posibilidad de realizar PET scan debe realizarse a las 6 semanas de culminada la QT: en caso de positividad se sugiere la cirugía de resección; de ser negativo se sugiere el seguimiento imagenológico.

#### **TGNS**

La histología de las masas residuales en los TGNS es: fibrosis/necrosis en 50% de los casos, teratoma en 35% y tumor residual en 15% de los casos.

El manejo de las masas residuales depende del nivel de MT post-quimioterapia:

- MT elevados: QT segunda línea (VeIP, TIP, QT altas dosis)
- MT normales: cirugía de resección de todas las masas residuales.

No existe característica clínica, patológica o paraclínica que prediga con certeza la histología de las masas residuales post-QT por lo que el seguimiento imagenológico no es una conducta estándar.

En caso de masas residuales abdominales y torácicas, la discordancia histológica entre una y otra se ve en el 30-60% de los casos. La conducta estándar es la resección de todas las masas residuales pero los hallazgos del retroperitoneo podrían guiar la conducta respecto al tórax; es decir que en caso de hallazgo de necrosis en retroperitoneo podría considerarse el seguimiento imagenológico de las masas torácicas. Por el contrario, la histología de las masas torácicas no es predictora de la del retroperitoneo.

En caso de hallazgo de tumor viable a nivel de las masas residuales: QT consolidación (EP x 2 series).

# Quimioterapia de rescate

Las opciones de QT de rescate incluyen:

- QT a dosis estándar.
- QT a altas dosis (QTAD).

Los factores asociados a una baja probabilidad de respuesta a la QT a dosis estándar son:

- Respuesta incompleta o enfermedad progresiva con la QT primera línea.
- Tumor primario mediastinal.
- Elevación significativa AFP y HCG (si bien no existe una definición precisa puede considerarse como cutt-off 100 U/L).

En los pacientes con estos factores de riesgo debe considerarse fuertemente la QTAD en la segunda línea de tratamiento, la cual se asociaría a mayor probabilidad de cura que la QT a dosis estándar. En pacientes sin estos factores de riesgo las opciones incluyen la QT a dosis estándar (de elección) o la QTAD. Los planes de QT de rescate a dosis estándar sugeridos son:

- VeIP (vinblastina, ifosfamida, cisplatino).
- TIP (paclitaxel, ifosfamida, cisplatino).

La QTAD es también la opción preferida en pacientes con respuesta incompleta o que recaen luego de la QT de segunda línea a dosis estándar. Uno de los planes de QTAD de elección es: carboplatino 700 mg/m², días -5 a -3 x 2 series.

Las opciones de QT a dosis estándar para la tercera o sucesivas líneas son:

- Gemcitabina monodroga o en combinación con paclitaxel.
- Oxaliplatino monodroga o en combinación con gemicitabina o irinotecán.
- Otras combinaciones.

# Seguimiento post-tratamiento

#### Seminoma

#### **ESTADIOS I-II TRATADOS CON RT**

	Año 1	Año 2	$A\tilde{n}o\geq 3$
HC y EF	3-4 m	6 m	Anual
AFP, βHCG, LDH	3–4 m	6 m	Anual
TC abdomen	Anual	Anual	Anual
(+ pelvis en pacientes que no re-			
cibieron RT ilíaca)			
Radiografía tórax	3–4 m	6 m	Anual

## **ESTADIOS II-III TRATADOS CON PQT**

	Año 1	Año 2	Año 3	Año 4	Año ≥5
HC y EF	2 m	3 m	4 m	6 m	Anual
AFP, βHCG, LDH	2 m	3 m	4 m	6 m	Anual
TC abd-pelvis	2–3 m	3-4 m	4 m	6 m	Anual
Rx tórax	2 m	3 m	4 m	6 m	Anual

R FRESCO

# TGNS (post-quimioterapia o linfadenectomía RP)

	Años 1-2	Año 3-4	Año 5	Año ≥ 6
HC y EF	2–3 m	4 m	6 m	Anual
AFP, βHCG, LDH	2–3 m	4 m	6 m	Anual
TC abd-pelvis	6 m	12 m	12 m	Anual
Rx tórax	2–3 m	4 m	6 m	Anual

# Planes de quimioterapia

# EP: etopósido-cisplatino

Etopósido 100 mg/m² i.v. D1 al D5. Cisplatino 20 mg/m² i.v. D1 al D5. Cada 21 días.

# PEB: cisplatino-etopósido-bleomicina

Etopósido 100 mg/m² i.v. D1 al D5. Cisplatino 20 mg/m² i.v. D1 al D5. Bleomicina 30 U D1, D8 y D15. Cada 21 días.

# VeIP: vinblastina-ifosfamida-cisplatino

Vinblastina 0,11 mg/kg i.v. D1 y D2. Ifosfamida 1200 mg/m $^2$  i.v. D1 al D5. Cisplatino 20 mg/m $^2$  i.v. D1 al D5. Cada 21 días.

# TIP: palcitaxel-ifosfamida-cisplatino

Paclitaxel 250 mg/m $^2$  i.v. D1. Ifosfamida 1500 mg/m $^2$  i.v. D2 al D5 (+ Mesna). Cisplatino 25 mg/m $^2$  i.v. D2 al D5. Cada 21 días.

# Tumores del estroma gastrointestinal (GIST) en la era de las terapias contra blancos moleculares

Dra. Andrea Martínez, Dr. Lyber Saldombide

Los tumores del estroma gastrointestinal son los tumores mesenquimatosos más frecuentes del tracto digestivo, a pesar de corresponder a menos del 1% de todas las neoplasias gastrointestinales.<sup>(1, 2)</sup>

En el pasado, estos tumores se clasificaban como leimiomas, leiomiosarcomas y leiomioblastomas. El término GIST fue usado por primera vez en 1983 por Mazur y Clark para agrupar a las neoplasias gastroinestinales no epiteliales que carecían de características inmunohistoquímicas (IHQ) de células de Schwann y no tenían las características ultraestructurales de células de músculo liso.<sup>(3)</sup>

Hirota y colaboradores (col.) reportaron en 1998 que mutaciones del proto-oncogen KIT (c-kit) estaban presentes en la mayoría de los GIST.<sup>(4)</sup> Este oncogen, situado en el cromosoma 4, codifica una glicoproteína KIT que constituye un receptor transmembrana, cuyo ligando lo constituye el "mast cell growth factor" también conocido como "stem cell factor" (SCF).<sup>(5)</sup> La porción intracitoplasmática de KIT presenta actividad tirosin-quinasa.

El descubrimiento de las bases moleculares de los GIST alentó a la investigación de agentes con el fin de bloquear la actividad tirosin-quinasa constitutivamente activada en estos tumores, siendo el imatinib (STI571) el primer agente ensayado (originalmente usado en el tratamiento de la leucemia mieloide crónica).

El imatinib es una pequeña molécula de administración oral, inhibidor selectivo de tirosin-quinasa con actividad sobre KIT, PDGFR, BCR-ABL, ABL, ARG y c-FMS.

El tratamiento con imatinib controla el crecimiento tumoral hasta en el 85% de los GIST avanzados en estudios reportados fase I, II y III. (6,7)

El éxito en el control de los GIST con enfermedad localmente avanzada o metastásica planteó el interés en el uso del imatinib en el terreno neoadyuvante y adyuvante.<sup>(2)</sup>

# **Epidemiología**

la epidemiología de los GIST aún no se conoce correctamente. Se estima una incidencia anual de 10-20 casos por millón de habitantes.<sup>(8)</sup>

Se estima que la proporción de GIST malignos o de alto riesgo es el 20-30% de todos los GIST.<sup>(9)</sup>

La edad mediana al diagnóstico en la mayoría de las series es aproximadamente 60 años. (6,9,10) Predominan discretamente en el sexo masculino.

# Etiopatogenia

Los factores de riesgo y etiología son desconocidos. Se plantea como posible origen de los GIST las células intersticiales de Cajal (células marcapaso que regulan la motilidad gastrointestinal, fenotípicamente similares) o sus precursores. (2,11,12)

Las mutaciones de KIT se detectan en el 80-85% de todos los GIST.<sup>(11,13,14)</sup> Éstas determinan activación de la actividad tirosin-quinasa en forma independiente de la unión al ligando, llevando a un aumento en la proliferación celular y resistencia a la apoptosis con sobrevida celular aumentada.<sup>(11,13)</sup>

Aproximadamente un 5% a 7% de los GIST tiene una mutación en PDGFRA<sup>(14,15)</sup> gen que codifica el receptor de factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGFR) alfa. La fosforilación constitutiva de PDGFRA se ha observado en extractos de tumores con estas mutaciones, demostrándose una actividad quinasa ligando independiente.<sup>(15)</sup> El sector más frecuentemente afectado de PDGFRA es el exón 18.<sup>(15)</sup>

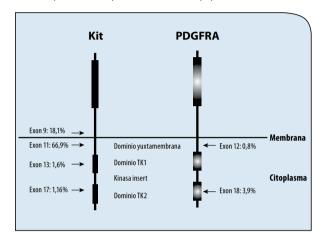
A. MARTÍNEZ, L.SALDOMBIDE

Las mutaciones que afectan los dominios de dimerización o yuxta-membrana se conocen como mutaciones regulatorias y las que afectan el dominio quinasa (TK1 o TK2) se conocen como mutaciones enzimáticas.<sup>(16)</sup>

Interesante es el hecho de que las mutaciones de PDGFR tienen mayor frecuencia en los GIST gástricos con morfología epitelioide. (15,17) Estos tumores parecen tener un pronóstico favorable. (18)

#### FIGURA 1

Estructura de KIT y PDGFRA, localización de las mutaciones en relación a la proteína. Adaptado de referencia (14)



En un 10 a 15% de los GIST no se encuentra mutaciones en KIT ni PDGFRA. La biología molecular de este tipo salvaje para KIT o PDGFRA ("wild type") es desconocida, pero la proteína tirosin–quinasa KIT parecería estar activa en muchos de estos tumores a pesar de no poder detectarse las mutaciones en KIT. (7,11,19) Por esta razón aún los pacientes en que no se les detectan mutaciones deberían de todos modos recibir imatinib.<sup>(20)</sup>

# Anatomía patológica

Microscópicamente la morfología celular es fusiforme en la mayoría de los casos (70%), menos frecuentemente presenta células redondeadas con un patrón epitelioide (20%) o puede presentar un patrón mixto (10%).<sup>(21,22)</sup> También puede ser pleomórfico.

El 95% de los GIST presenta inmunomarcación para la proteína KIT, con CD117 positivo (un epitopo del dominio extracelular del receptor KIT), útil para distinguir estos tumores de otros sarcomas que se desarrollan en el abdomen. (2,5,11,12,15,16,19)

El 70% de los GIST expresa CD34 (una glicoproteína transmenbrana también encontrada en las células progenitoras hematopoyéticas). (2,12,16)

Los GIST pueden ser positivos para actina muscu-

lar lisa hasta en 30-40% de los casos, pero generalmente son negativos en aproximadamente el 95% para la inmunomarcación de S-100 (marcador de células neurales, que los diferencia de los schwannomas) y negativos para desmina en aproximadamente 98% (en contraste con los leiomiomas y leiomiosarcomas propiamente dichos). (12,16)

## **Estadificación**

Debido a sus características únicas, la estadificación por TNM que se utiliza habitualmente en otros tipos tumorales no tiene valor pronóstico en los GIST.

La clasificación por riesgo de recurrencia publicada por Fletcher en 2002, estratifica a los GIST localizados en 4 grupos de riesgo, dependiendo del tamaño tumoral y el índice mitótico<sup>(21)</sup>, Tabla 1.

TABLA 1.

Clasificación de riesgo propuesta por Fletcher y col.

Muy bajo riesgo	Tamaño < 2 cm	Mitosis < 5/50 HPF
Bajo riesgo	2 a 5 cm	< 5/50 HPF
Riesgo intermedio	< 5 cm 5 a 10 cm	5–10/50 HPF < 5/50 HPF
Alto riesgo	> 5 cm > 10 cm Cualquier tamaño	> 5/50 HPF Cualquier cuenta > 10/50 HPF

Los tumores que asientan en intestino delgado, colon, recto o mesenterio generalmente se asocian con un pronóstico más desfavorable que los que asientan en estómago. (11,12,17,23)

#### Presentación

Los GIST pueden originarse en cualquier topografía del tracto gastrointestinal, siendo las topografías más frecuentes estómago (40–60%) e intestino delgado (30–40%).<sup>(12)</sup> Otras topografías menos frecuentes son esófago, colon, recto, mesenterio, epiplón y retroperitoneo. La enfermedad multicéntrica ha sido descrita en raras formas familiares, asociadas a la enfermedad de Von Recklinghausen y tríada de Carney. Entre un 10–25% de los pacientes se presenta con enfermedad metastásica.<sup>(9,16)</sup>

Una característica particular de los GIST es que frecuentemente originan numerosas metástasis intrabdominales localizadas en hígado, peritoneo, epiplón y mesenterio.<sup>(24)</sup> En contraste con los leiomiosarcomas las metástasis pulmonares y óseas ocurren tardíamente y son infrecuentes.<sup>(2)</sup>

# Exámenes complementarios (paraclínica)

los tumores gástricos generalmente se detectan en la endoscopía. Macroscópicamente, los GIST pueden verse como un tumor submucoso bien circunscripto, protruyendo en la luz del estómago. (2) Cuando un pequeño GIST se encuentra incidentalmente en la endoscopia, la extensión local del mismo debería ser evaluada mediante ecoendoscopia o tomografía computadorizada (TC). (6)

La resonancia magnética (RM) brinda mayores datos sobre la delineación de los tejidos blandos. (2)

La tomografía por emisión de positrones (PET) con 18-fluoro-desoxi-glucosa (18FDG) ha demostrado una intensa captación en estos tumores pero no pude distinguir GIST benignos de malignos.

# Tratamiento de la enfermedad localizada

La cirugía es el tratamiento estándar de la enfermedad localizada y el único potencialmente curativo, sin embargo las recurrencias son comunes en los pacientes de alto riesgo.

La resección en bloque cuando hay órganos vecinos comprometidos y es factible, se recomienda. (2,12) En estos casos se podría plantear el tratamiento con criterio neoadyuvante con imatinib a pesar de que al momento actual no hay estudios suficientes con eficacia demostrada que sustenten esta práctica (existen estudios en curso).

A pesar de la resección radical con márgenes libres, 40-80% recurren dentro de la cavidad abdominal. (2)

# Tratamiento de la enfermedad localmente avanzada

Hasta ahora el beneficio del tratamiento con imatinib seguido de cirugía requiere mayor investigación y evaluación en estudios clínicos prospectivos bien diseñados. En vistas de los estudios aleatorizados no se debería interrumpir el tratamiento con imatinib en los GIST avanzados y se debería continuar aún luego de la resección de toda la enfermedad visible. (6)

# Seguimiento de la enfermedad localizada y localmente avanzada

Se ha propuesto para tumores de riesgo alto e intermedio como seguimiento la realización de TC cada 3-4 meses por 3 años y posteriormente cada 6 meses hasta los 5 años, planteándose anualmente luego de este período.<sup>(6)</sup>

Para los tumores de bajo y muy bajo riesgo se plantea TC cada 6 meses por 5 años.<sup>(6)</sup>

# Tratamiento de la enfermedad diseminada

El imatinib se considera el tratamiento estándar para los GIST metastásicos. Aproximadamente 65–70% de los pacientes logran una respuesta parcial (RP) y un 15–20% una estabilización lesional (EL).<sup>(25,26)</sup>

La duración mediana de la respuesta al imatinib excede los 2 años, pudiendo verse respuestas hasta pasados los 5 años.<sup>(12)</sup>

Dentro de las toxicidades más frecuentes se reportaron nauseas, vómitos, edema (periorbital y periférico), rash y fatiga. Dada la posibilidad de desarrollo de mielotoxicidad se requieren controles regulares con hemograma. El imatinib fue bien tolerado y la dosis máxima tolerable fue 400 mg 2 veces al día. (27)

La dosis de imatinib que se emplea habitualmente y se recomienda por la mayoría de los expertos es 400 mg día.<sup>(20)</sup>

En el caso de enfermedad diseminada peritoneal o hepática completamente resecada, series pre-imatinib mostraron que la resección completa, aunque técnicamente posible, no es curativa en estos casos. Por esta razón el tratamiento con imatinib debería realizarse luego de la cirugía. (6,16)

# Evaluación de la respuesta al tratamiento

En la TC con contraste los GIST con respuesta al Imatinib se vuelven hipodensos y el realce de los nódulos sólidos y vasos disminuye dentro de un mes de tratamiento en la mayoría de los GIST con "buena respuesta".<sup>(6,28)</sup> No es inusual que el tumor pueda aumentar de tamaño durante la fase post-tratamiento temprana a pesar del beneficio sintomático y una regresión en el PET <sup>18</sup>FDG.<sup>(6)</sup> La hemorragia intratumoral, el edema o el desarrollo de degeneración mixoide podrían ser responsables de este fenómeno.<sup>(6,29)</sup>

Por los hechos previamente mencionados los criterios de respuesta RECIST (*Response Evaluation Criteria in Solid Tumours*) basados en el tamaño tumoral no tendrían el valor que en otros tipos tumorales.

Choi y col. proponen nuevos criterios de respuesta basados en los cambios tumorales de tamaño y densidad. (30) Cuando un hallazgo tomográfico no es consistente o es no concluyente el PET 18 FDG se debería indicar para obtener mayor información. (6,17,29)

A. MARTÍNEZ, L.SALDOMBIDE

# Resistencia al imatinib

A pesar del beneficio del tratamiento con imatinib, la resistencia al mismo es un problema sustancial. Los pacientes que alcanzan RP o EL tienen similar sobrevida (SV), mientras que los pacientes que muestran resistencia primaria al imatinib (desde el inicio de la droga) generalmente tienen pobre pronóstico. (12)

El 10 a 15% de los pacientes presentan resistencia primaria al uso de imatinib. (2,31,32) Las mutaciones de KIT y PDGFRA pueden predecir respuesta al Imatinib. La resistencia primaria se asocia más frecuentemente con GIST con mutaciones en el exón 9 de KIT, mutaciones en el exón 18 (D842V) de PDGFRA o "wild type". (19)

Sin embargo se ha visto que para ciertos pacientes con tumores resistentes al imatinib, el aumento de dosis de 400 a 800 mg/día puede aumentar el intervalo libre de progresión (ILP).<sup>(33)</sup>

# Progresión lesional

Ante la progresión lesional (PL) luego de dosis estándar de imatinib, se emplea la escalación de dosis, con dosis de imatinib de 800 mg/día. Aproximadamente el 5% de los pacientes que progresan a dosis estándar de imatinib (400 mg/día), logran una RP luego del aumento de dosis y un 30% una EL. (34,35)

Los pacientes que progresan a pesar de la escalación de dosis son candidatos a recibir sunitinib (SU11248). (12) El sunitinib ha sido aprobado para el tratamiento de los pacientes portadores de GIST resistentes al imatinib o con intolerancia al mismo. (36)

Luego de la falla al sunitinib los pacientes con GIST metastásicos deberían ser considerados para participar en estudios clínicos de nuevos tratamientos. Dentro de las drogas que se encuentran en diferentes fases de experimentación en este tipo tumoral se encuentran: valatinib, nilotinib, sorafenib, AZD2171. También se encuentran en curso estudios con el fin de valorar combinación de drogas.

#### **Conclusiones**

En los últimos 10 años se han producido grandes avances en el diagnóstico y tratamiento de los GIST con el conocimiento en sus bases moleculares. La cirugía continúa siendo el único tratamiento pretendidamente curativo en la enfermedad localizada.

El imatinib adyuvante/neoadyuvante continúa en evaluación.

En la enfermedad diseminada el imatinib se considera el tratamiento estándar. Frente a progresión lesional, un porcentaje de pacientes se benefician del aumento de dosis a 800 mg/día. Se recomienda no discontinuar el tratamiento con imatinib, manteniéndolo hasta progresión lesional.

Los criterios RECIST de evaluación de respuesta se han cuestionado en este tipo tumoral.

A pesar de los avances, la resistencia al tratamiento continúa siendo un problema. Los pacientes que progresan a la escalación de dosis son candidatos a recibir sunitinib.

Luego de falla al mismo, estos pacientes deberían considerarse para participar en estudios clínicos evaluando nuevos tratamientos.

# **Bibliografía**

- Judson I, Demetri G. Advances in the treatment of gastrointestinal stromal tumors. Ann Oncol, 18(suppl 10):20–4, 2007.
- Din OS, Woll PJ. Treatment of gastrointestinal stromal tumor: focus on imatinib mesylate. Ther Clin Risk Manag, 4(1):149–62, 2008.
- Mazur MT, Clark HB. Gastric stromal tumors: reappraisal of histogenesis. Am J Surg Pathol, 7(6):507–19, 1983.
- Hirota S, Isozaki K, Moriyama Y, et al. Gain-of-function mutations of c-kit in human gastrointestinal stromal tumors. Science, 279(5350):577–80, 1998.
- Went PT, Dirnhofer S, Bundi M, et al. Prevalence of KIT expression in human tumors. J Clin Oncol. 22(22):4514–22. 2004.
- Blay JY, Bonvalot S, Casali P, et al. Consensus meeting for the management of gastrointestinal stromal tumors. Report of the GIST consensus conference of 20–21 march 2004, under the auspices of ESMO. Ann Oncol16:566–78, 2005
- Jiang Y, Ming L, Montero AJ, et al. Optimizing imatinib mesylate treatment in gastrointestinal stromal tumors. Gastrointes Cancer Res 2(5):245–50, 2008
- Miettinen M, Lasota G. Gastrointestinal stromal tumors: review on morphology, molecular pathology, prognosis, and differential diagnosis. Arch Pathol Lab Med, 130(10): 1466–78, 2006.
- Nilsson B, Bumming P, Meis-Kindblom JM, et al. Gastointestinal stromal tumors: the incidence, prevalence, clinical course, and prognostication in the preimatinib mesylate era. Cancer, 103(4):821–9, 2005.
- Badalamenti G, Rodolico V, Fulfaro F, et al. Gastrointestinal stromal tumors (GISTs): focus on histopathological diagnosis and biomolecular features.
   Ann Oncol 18(suppl 6):136–40, 2007.
- Corless CL, Fletcher JA, Heinrich MC. Biology of gastrointestinal stromal tumors. J Clin Oncol, 22(18):3813–25, 2004.
- Joensuu H. Gastrointestinal stromal tumor (GIST). Ann Oncol, 17(suppl 10):280–6, 2006.
- Braconi C, Bracci R, Bearzi I, et al. KIT and PDGFRA mutations in 104 patients with gastrointestinal stromal tumors (GISTs): a population–based study.
   Ann Oncol, 19:706–10, 2008.
- 14. Heinrich MC, Corless CL, Demetri GD, et al. Kinase mutations and imatinib

#### REVISTA DE ONCOLOGÍA MÉDICA | 2010; VOLUMEN 2, NÚMERO 2

## Tumores del estroma gastrointestinal (GIST) en la era de las terapias contra blancos moleculares

A. MARTÍNEZ, L. SALDOMBIDE

- response in patients with metastatic gastrointestinal stromal tumor. J Clin Oncol 21(23):4342–9. 2003.
- Corless CL, Schroeder A, Griffith D, et al. PDGFRA mutations in gastrointestinal stromal tumors: frcuency, spectrum and in vitro sensitivity to imatinib.
   J Clin Oncol, 23(23):5357–64, 2005.
- Reichardt P, Hogendoorn PCW, Tamborini E, et al. Gastrointestinal stromal tumor I: pathology, primary therapy, and surgical issues. Semin Oncol, 36(4):290–301, 2009
- Dirnhofer S, Leyvraz S. Current standards and progress in understanding and treatment of GIST. Swiss Med Wkly, 139(7–8):90–102, 2009.
- Lasota J, Dansonka–Mieszkowska A, Sobin LH, et al. A graet majority of GISTs with PDGFRA mutations represent gastric tumors of low or no malignant potential. Lab Invest 84(7)874–83, 2004.
- Heinrich MC. Molecular basis for treatment of gastrointestinal stromal tumours. Eur J Cancer, 4(suppl 1):10–18, 2006.
- Blanke CD. Gastrointestinal stromal tumours: three perspectives on current diagnosis and therapy. Eur J Cancer, 4(suppl 1):1–3, 2006.
- Fletcher CD, Berman JJ, Corless C, et al. Diagnosis of gastrointestinal stromal tumors: a consensus approach. Hum Pathol, 33(5):459–65, 2002.
- Miettienen M, Majidi M, Lasota J. Pathology and diagnostic criteria of gastrointestinal stromal tumors (GISTs): a review. Eur J Cancer, 38(suppl 5):S39– 51, 2002
- Casali PG, Jost L, Reichardt P, et al. Gastrointestinal stromal tumors: ESMO clinical recommendations for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol, 19(suppl 2):35–8, 2008.
- Joensuu H. Current perspectives on the epidemiology of gastrointestinal stromal tumours. Eur J Cancer, 4(suppl 1):4–9, 2006.
- Demetri GD, von Mehren M, Blanke CD, et al. Efficacy and safety of imatinb mesylate in advanced gastrointestinal stromal tumors. N Engl J Med, 347(7):472–80. 2002.
- Blanke CD, Demetri GD, Von Mehren M, et al. Long–term follow–up of a phase II randomized trial in advanced gastrointestinal stromal tumor (GIST) patients (pts) treated with imatinib mesylate. J Clin Oncol, 24(18s):abstr 9528, 2006.
- 27. an Oosterom AT, Judson IR, Verweij J, et al. Update of phase I study of ima-

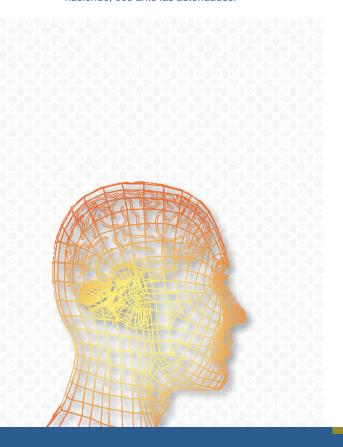
- tinib (STI571) in advanced soft tissue sarcomas and gastrointestinal stromal tumors: a report of the EORTC Soft Tissue and Bone sarcoma Group. Eur J Cancer, 38(suppl 5):S83–7, 2002.
- Le Cesne A, Ray–Coquard I, Bui B, et al. Continuous versus interruption of imatinib (IM) in responding patients with advanced GIST after three years of treatment: a prospective randomized phase III trial of the French Sarcoma Group. J Clin Oncol, 25(18s):abstr 10005, 2007.
- Choi H. Response evaluation of gastrointestinal stromal tumors. Oncologist, 13(suppl 2):4–7, 2008.
- Choi H, Charnsangavej C, Faria SC, et al. Correlation of computed tomography and positron emission tomography in patients with metastatic gastro-intestinal stromal tumor treated at a single institution with imatinib mesylate: proposal of new computed tomography response criteria. J Clin Oncol. 25(13):1753–9. 2007.
- Sleijfer S, Wiemer E, Seynaeve C, et al. Improved insight into resistance mechanisms to imatinib in gastrointestinal stromal tumors: basis for novel approches and individualization of treatment. Oncologist, 12(6):719–26, 2007
- 32. Van Glabbeke M, Verweij J, Casali PG, et al. Initial and late resistance to imatinib in advanced gastrointestinal stromal tumors are predicted by different prognostic factors: a European Organization for Reserch and Treatment of Cancer–Italian Sarcoma Group–Australasian Gastrointestinal Trials Group study. J Clin Oncol, 23(24):5795–804, 2005.
- Debiec–Rychter M, Sciot R, Le Cesne A, et al. KIT mutations and dose selection for imatinib in patients with advanced gastrointestinal stromal tumors.
   Fur J Cancer 42(8):1093–103, 2006
- Rankin C, Von Mehren M, Blanke C, et al. Dose effect of imatinib (IM) in patients (pts) with metastatic GIST Phase III Sarcoma Group Study SOO33. J Clin Oncol, 22(14s):abstr 9005, 2004.
- Zalcberg JR, Verweij J, Casali PG, et al. Outcome of patients with advanced gastro–intestinal stromal tumours crossing over to daily imatinib dose of 800 mg after progression on 400 mg. Eur J Cancer, 41(12):1751–7, 2005.
- Goodman VL, Rock EP, Dagher R, et al. Approval summary: sunitinib for the treatment of imatinib refractory or intolerant gastrointestinal stromal tumors and advanced renal cell carcinoma. Clin Cancer Res, 13(5):1367–73, 2007.

# Oncología Radioterápica

# Los desafíos de la oncología radioterápica en el Uuruguay

Prof. Dr. Pedro Kasdorf

CONTINUANDO LO PUBLICADO en el número anterior, donde se definió la especialidad y cómo debe integrarse el especialista en la práctica de la oncología clínica<sup>(1)</sup>, describiré ahora los desafíos que enfrenta la especialidad y el radioncólogo en nuestro país. Son varios y sobre muchos de ellos se está trabajando activamente. Quiero destacar el Programa Nacional de Control del Cáncer en su rol de promotor de programas y asesor de las autoridades en la Política Oncológica Nacional. En el marco del mismo los oncólogos radioterapeutas hemos hecho varias de las consideraciones aquí referidas y el Programa se hizo, y seguirá haciendo, eco ante las autoridades.



# Hacer comprender a las autoridades públicas y privadas los beneficios para la política sanitaria y para la economía de la salud de una radioterapia desarrollada, accesible y financiada

Es indiscutible que la medicina más barata y eficiente es la medicina preventiva por lo que compartimos plenamente el énfasis en los primeros niveles de atención. Ello no quita que una porción muy significativa de nuestra población requiere atención terciaria en la esfera oncológica. La radioterapia es, en muchísimos casos, la terapia más eficiente y costo efectiva. Es por ello que sostenemos que una radioterapia desarrollada, accesible y financiada rinde los máximos beneficios para la salud y para la economía de la salud en la atención terciaria de los pacientes oncológicos.

# Tener presencia en todos los ámbitos de decisión clínica oncológica

Es notorio que esto es algo muy importante ya que lo desarrollado explica por sí solo la necesidad. Representa la dificultad de la creación del espacio en las estructuras sanitarias públicas y privadas para contemplarlo. La comprensión de los beneficios debería facilitar su instrumentación.

# Asegurar que todo paciente con indicación de radioterapia la reciba

Tenemos la certeza que no todos los pacientes que la requieren la reciben. Esto se debe a dos factores básicamente. Uno es el de acceso a la indicación, que tiene directamente que ver con el punto anteriormente citado de presencia del especialista en los diferentes ámbitos. El otro es en realidad un conjunto de factores económico – logísticos que tienen que ver con la concurrencia del paciente al tratamiento, el entorno y apoyo necesarios.

P. KASDORF

# Profundizar la integración de los Servicios Públicos de Radioterapia

Hoy los cuatro servicios públicos (Hospital de Clínicas, Instituto Nacional del Cáncer, Hospital Pereira Rossell y Hospital de Tacuarembó) están en un contacto permanente que se ha venido desarrollando desde hace 5 años, adaptando y complementando sus prestaciones de acuerdo a personal e infraestructura además de colaboración recíproca en cuanto a necesidades de todo tipo, humanas y materiales. Pero debe profundizarse la misma e incluir la integración informática y su equipamiento que permita acceder a toda la información de datos e imágenes que sea necesaria intercambiar. En ello se está trabajando a nivel central de ASSE.

# Incorporar tecnología adecuada, incluyendo la de punta

El desarrollo de la radioterapia a lo largo de su historia se ha visto acelerado, muy particularmente a lo largo de los últimos veinte años. Los avances en informática reflejados en la imagenología, en los equipos de tratamiento y en los procesamientos de datos han llevado al desarrollo de equipos y software de alta sofisticación. Nuestro país ha hecho y sigue haciendo un esfuerzo muy importante, tanto a nivel público como privado, para ponerse al día. El justo balance entre una radioterapia de punta adecuada a las necesidades del país y una carrera sin sentido tras el último desarrollo tecnológico es un equilibrio en evaluación permanente.

# Lograr un financiamiento que haga sustentable toda técnica de radioterapia en el marco de las indicaciones correspondientes

La incorporación de tecnología y el desarrollo de técnicas sofisticadas implica un sobrecosto que el sistema debe encontrar la forma de salvarlo. Así como se encontró una vía de solución para tratamientos con drogas biológicas de enorme costo deberá encontrarse una para tratamientos sofisticados de radioterapia que, sin embargo, cuando corresponde, implican costos notoriamente inferiores a los mencionados.

# Promover el desarrollo de la Física Médica y la formación nacional de físicos médicos

En la medida que aumentó la complejidad de la tecnología en radioterapia se ha ido incrementando la necesidad del físico médico. En nuestro medio, con la excelente formación universitaria de los tecnólogos en radioterapia, pionera en América Latina, se ha logrado compensar en parte las necesidades en la materia. Nadie puede afirmar que los tratamientos de radioterapia en nuestro país se realizan en forma insegura por nuestra escasez en físicos médicos. Pero es claramente insuficiente. Hay déficit mundial de físicos médicos. A nivel del Consejo Directivo Central de la Universidad de la República está por aprobarse en forma definitiva, suponemos que tal vez a la fecha de publicación de este artículo, la licenciatura en la materia. Esto permitirá a mediano plazo salvar este déficit.

# Tener el número adecuado de recursos humanos en especialistas, físicos médicos, tecnólogos y enfermería que requiere el ejercicio óptimo de la especialidad

En todos los aspectos estamos por debajo de las reales necesidades, no solo futuras sino actuales. Trabajar en la especialidad, en sus diferentes modalidades profesionales, tiene campo laboral fértil. El desarrollo actual y mediato asegura necesidades reales.

# En conclusión

Vale señalar que los desafíos son muchos y diversos. Es nuestro deber hacer comprender a quienes tienen poder de decisión la importancia de los mismos. Nos consta que hoy la comprensión de ellos es mayor que hace unos años y que se han adoptado medidas concretas en ese sentido. Pero aún falta y de lo que no dudamos es que, en la medida que la problemática sea comprendida en cabalidad, la voluntad del Estado y de la Sociedad Civil estará para enfrentarlos y resolverlos.

 Kasdorf P. La Oncología Radioterápica en el contexto de la práctica oncológica, Revista de Oncología Médica, 2010, 2:34-35

# Cuidados paliativos

# Algunas reflexiones sobre la educación médica desde la óptica de los Cuidados Paliativos

Dr. Roberto Levin\*

A comienzos de 2004, con motivo del II CONGRESO LATINO-AMERICANO DE CUIDADOS PALIATIVOS que se realizó en Montevideo, escribía en un artículo introductorio: "los constantes avances médico-tecnológicos han logrado un aumento de la expectativa de vida pero por otra parte, ello ha llevado a un incremento de las enfermedades crónicas, progresivas e incurables. Entre ella el cáncer, las enfermedades neuro-lógicas y respiratorias, así como las cardiovasculares y las relacionadas con la edad avanzada."

Reducía la necesidad de cuidados paliativos meramente a un cambio epidemiológico que no había sido contemplado por el sistema de salud.

Con el paso del tiempo, y con la práctica docente asistencial continua en cuidados paliativos, en todos estos años, fui viendo que las raíces del problema, es decir la carencia de servicios de cuidados paliativos tiene razones mucho más profundas y trascendentes a punto de partida de la educación en general y la formación de los médicos en particular.

Históricamente, según Foucault<sup>(1)</sup> debemos retrotraernos al siglo XVIII, cuando la filosofía desaparece como lenguaje común entre los distintos saberes. A principios del siglo XVIII, los múltiples saberes tecnológicos se encuentran dispersos, eran heterogéneos e independientes unos de otros. El Estado intervendría organizando, normalizando y jerarquizando los distintos saberes. Así sucedió con la minería, la metalurgia, la construcción y con la medicina.

Los saberes pasan a ser disciplinas y a punto de partida de estas disciplinas nace la ciencia y las universidades tal cual las conocemos hoy. Simultáneamente y por esto mismo desaparecen el papel de la filosofía y de las humanidades que pasan a ser saberes marginales.

La tecnociencia cambia las preguntas y las respuestas. El paradigma técnico-científico aparentemente neutro, se define en torno a la validez. La validez será avalada por una metodología de investigación correcta y por enunciados científicos correctos. La vara con la que se mide en las tecnociencias es la validez que reina sobre las finalidades e incluso por sobre las aplicaciones y consecuencias de una técnica determinada.

En el Uruguay, el paradigma científico—tecnológico si bien más tardía y lentamente, se ha instalado definitivamente y con la aureola de las ciencias duras ha marginado a otros saberes. En la enseñanza se privilegian los saberes instrumentales ya que el objetivo de la misma no es promover el pensamiento crítico, la reflexión, la capacidad de elegir, el objetivo no es obtener sujetos más libres, sino sujetos capacitados para satisfacer las necesidades del mercado; "la educación es promovida como el *password* que permite el acceso al circuito de la producción y el consumo".<sup>(2)</sup>

# ¿Qué ha pasado en el campo de la Medicina?

Al igual que en todo el mundo occidental, el pensamiento positivista que rigió el pensamiento de la Facultad de Medicina, eliminó todo conocimiento no empírico y casi hasta el día de hoy, eliminó o marginó a disciplinas tales como Epistemología, Historia de la Medicina, Antropología médica, Ética médica, a la que se pasó a confundir con Deontología médica, o más aún la Medicina legal ha tomado el lugar de ambas.

Salvo el plan '68, que por razones históricas circunstanciales (el sesentismo) introdujo un barniz humanista con la creación del Ciclo Básico, barniz que rápidamente se perdía durante el resto de la carrera y sobre todo a nivel de las clínicas en los hospitales.

En la posdictadura, la Universidad se convirtió en la

Docente Responsable (grado 4) UDA en Cuidados Paliativos. Coordinador de la Diplomatura en Cuidados Paliativos del adulto. Servicio de Oncología Clínica. Facultad de Medicina. Universidad de la República. rolevin@ montevideo.com.uy

D LEVIN

"Academia", los docentes se transformaron en "académicos" (los que podían) y se consolidó la invasión del mercado por sobre los criterios universitarios. Para la Academia la docencia es una actividad de menor jerarquía, más aún habrá dos categorías: los académicos, que publican, y los simples docentes que no publican y son sólo divulgadores del conocimiento.

Al igual que en el resto del mundo, desde los años '80 se introduce el "proyectismo", verdadera enfermedad por la cual los docentes (o académicos) deben obtener fondos extrapresupuestales compitiendo frente a distintas instituciones públicas o privadas. Los recursos extrapresupuestales se convierten a veces en los únicos nutrientes para conservar un plantel docente que una vez formado opta por ingresar en las IAMC y abandonan total o parcialmente a la Facultad de Medicina.

A nivel mundial, en la segunda mitad del siglo XX se produce el gigantesco desarrollo de la tecnología médica, los grandes progresos de las vacunas y la farmacología, con el consecuente aumento de expectativa de vida. Paradojalmente, si bien los éxitos de la Medicina son indudables, en las décadas de los '70 y '80 primero en Europa y más tarde en EE.UU., se instala un "malestar" con la Medicina debido al tipo de asistencia médica que se recibe. Se asiste al auge de la Medicina alternativa, buscando por un lado la curación por medios "naturales" y no tóxicos como los productos de la industria farmacéutica, todo ello de la mano y promovido de un naciente ecologismo obtuso. Por otro lado, se insiste en la deshumanización de la atención médica, lo que ha llevado a un estado de beligerancia con la Medicina acicateado por el negocio de las demandas por mal praxis.

# ¿Qué hay de cierto en la deshumanización de la atención médica?

Durante la primera mitad del siglo XX el médico aún actuaba solo y su práctica diaria consistía en la atención de un número reducido de pacientes, asistía al nacimiento y a la



muerte de varias generaciones dentro de una misma familia

El desarrollo de la teconología médica impuso diversos cambios con la consulta a múltiples especialistas y finalmente la construcción de las especialidades y tecnologías en grandes instituciones brindando atención a gran cantidad de pacientes en el menor tiempo posible.

Consecuentemente, la currícula médica también cambió, los estudiantes y los médicos jóvenes dejaron de formarse y entrenarse en una carrera esencialmente clínica y de escucha reflexiva junto al paciente para adquirir todo tipo de destrezas técnicas y "paraclínicas" y, siempre bajo apuro y presión de sus pares.

A fines de los '80 y principios de los '90, la Asociación Americana de Colegios Médicos (AAMC) después de realizar una serie de encuestas concluyó que los pacientes del sistema de salud están "hartos de ser tratados sólo como enfermedades y no como enfermos". En una de las encuestas el 83% de los pacientes respondió que la capacidad de comunicación y la dedicación del profesional tuvieron un efecto significativo en la elección de su médico. Por otra parte sólo un 27% de los encuestados respondió que en primer lugar consideraba si su médico se había graduado en una Escuela de prestigio. A partir de 1998, la AAMC cambió su currícula y estableció como primer objetivo que los médicos deben dedicarse al cuidado de los pacientes de forma comprensiva y empática.

De las 125 Escuelas de Medicina, en los EE.UU., la gran mayoría de ellas incluyen actualmente en su currícula, cursos sobre "Tópicos humanistas": Técnica de Comunicación, bases de la Bioética y Cuidados Paliativos.<sup>(3)</sup>

En este marco no es casual que a fines de los '70 y los '80 ocurran dos partos simultáneos en el campo de la medicina: el de la bioética y el de los cuidados paliativos.

Ambos han modificado la forma de tomar decisiones en la clínica, agregando a los hechos técnicos, los valores de los sujetos que participan en ese proceso. Hechos técnicos y valores no son antagónicos sino complementarios por más que a los profesionales de la salud, formados por el positivismo científico les cueste tanto entenderlo. <sup>(4)</sup> La técnica por sí misma, conducida solamente por hechos, datos probabilísticos, números, sin un marco ético y filosófico reflexivo sobre la praxis es peligrosa. Con la técnica sola salvamos vidas, pero también prolongamos agonías.

Precisamente los cuidados paliativos promueven un cambio de paradigma en el acercamiento a la persona enferma. Se trata desde este punto de vista de una filosofía que coloca en el centro de atención a la persona enferma, que sufre de *dolor total*, concepto que engloba el dolor físico, psicológico, social y espiritual. Ya no será suficiente el tratamiento biomédico solo, sino que éste es un participante más en un marco de atención mucho más amplio que cubra todos los aspectos del paciente. Más aún, siguiendo a



Cicely Sounders, podemos afirmar que los datos médico biológicos no nos dicen nada sobre el sufrimiento de una persona que afronta una enfermedad incurable y progresiva. Si el centro de atención de los cuidados paliativos es la persona enferma, será entonces una atención que primariamente respete su autonomía, sus valores y sus prioridades. Es aquí donde se produce, pre-

cisamente, ese doble parto simultáneo entre los cuidados paliativos y la bioética.

Si bien en sus comienzos los Cuidados Paliativos con Ciceley Sounders a la cabeza se basaban sobre todo, por sus orígenes religiosos, en una ética de la convicción, ello fue cambiando hasta adoptarse hoy en día una ética de la responsabilidad, nuevo cruce entre la bioética y los cuidados paliativos.

Se llama ética de la convicción a la que atiende la vida moral como la aplicación directa de los principios universales y reglas morales a cada situación concreta sin considerar circunstancias ni consecuencias. (4) La ética de la convicción nos señala la excelencia del deber, de la norma y de los mandatos que se imponen de modo absoluto. Se podría sintetizar en la fórmula "hágase justicia y perezca el mundo". Hablando religiosamente "el cristiano obra bien y deja el resultado en las manos de Dios".

Si la clínica es el arte de tomar decisiones en la incertidumbre<sup>(5)</sup>, más aún en la ética clínica se considera esencial el pensamiento que abarca pacientes únicos en situaciones únicas (el aquí y ahora). Sobre la base de los cuatro principios fundamentales de la Bioética, los Cuidados Paliativos optan hoy por la llamada ética de la responsabilidad, las circunstancias y las consecuencias no pueden ser ignoradas a la hora de tomar decisiones; una ética que no ponga atención en las consecuencias no será una ética responsable.<sup>(6)</sup> Se trata desde este punto de vista de un interrogatorio implacable y consecuente con uno mismo.

El razonamiento en la ética de la responsabilidad implica la responsabilidad del médico ante sí mismo, ante la autonomía del paciente, ante la familia del paciente, ante el equipo de cuidados paliativos y ante la sociedad.

Se trata en la práctica clínica diaria de tomar las mejores decisiones posibles dentro de un marco de la mayor libertad de decisión posible para el paciente, con una familia conciente, que no antepone sus propias necesidades a las de su familiar, y frente a una sociedad que pone límites invocando la justicia distributiva.

Más aún no se trata, y ello debe estar muy claro al interior del equipo de cuidados paliativos, de enseñar al paciente y su familia a afrontar una enfermedad terminal, si no que se trata de ayudar a afrontar una enfermedad terminal a la manera propia y única de ese paciente y de su entorno: no habrá lugar para ningún tipo de paternalismo. Por supuesto no siempre es posible cumplir con éxito con todos los protagonistas ni con todas las condiciones mencionadas y esto también debe conocerse al interior del equipo de cuidados paliativos, lo contrario lleva a la frustración y con el tiempo al "burn out", el más temible de los enemigos de una práctica médica desmesuradamente autoexidente.

Pienso que estos principios deben estar presente en los estudios de grado en forma transversal a la malla curricular. Quede claro que no es éste un mesianismo cuyo objetivo es la formación del "médico nuevo" sino que se trata de que el estudiante sepa, pondere, dónde está parado entre el humanismo, la tecnología y la persona enferma, finalidad primera y última de todas sus preocupaciones.

No se trata sólo de construir un diagnóstico preciso y qué tratamiento aplicar sino de cómo actuar. El estudiante habrá de interrogarse sobre qué hacer o no hacer, aquí y ahora, en esta situación, frente a este paciente, en este lugar, en estas circunstancias, y siempre en el mejor interés del enfermo y que este puede no coincidir con nuestro interés.

Quede claro que no me refiero a situaciones agudas y reversibles: frente a una fractura, la inmovilización, frente a un cuadro agudo de FID sólo cabe la cirugía.

Pero cómo proceder frente a las personas con enfermedades progresivas, incurables y de breve expectativa de vida. Es en esta situación en que los parámetros de la calidad de vida no deben fijarse exclusivamente desde la medicina sino esencialmente desde la autonomía del enfermo.

En Uruguay, que no permaneció ajeno a todos los cambios de la medicina, se agrega además la enfermedad del multi-empleo y la situación muy particular del médico que queda muchas veces atrapado en un papel de intermediario entre el enfermo y la institución que lo emplea. Esta situación verdaderamente perversa ha transformado la relación médico-paciente en una relación funcionario técnico-usuario; cabe preguntarse si existe una forma más despersonalizada de relación.

Afortunadamente, se avizoran algunas señales de aliento, con el nuevo plan de estudios se introducen algunos cambios tendientes a mejorar la formación del médico máquina.

Desde hace dos años se introdujo la Bioética en forma transversal en la carrera médica.

Desde el año pasado se incorporaron técnicas de comunicación tendientes a mejorar la relación médico-paciente.

El nuevo SNIS incluye a los cuidados paliativos como una prestación obligatoria, si bien aún no la ha implementado.

En el año 2008 se aprobó la *Diplomatura en cuidados* paliativos del adulto y se abrió el primer curso en setiembre de 2009.

D LEVIN

A fines de 2009 se aprobó la creación de la UDA en cuidados paliativos cuya finalidad es apoyar la docencia en cuidados paliativos a nivel de grado y de post grado y llevar la docencia en cuidados paliativos al interior de la República impulsando el Programa Nacional de Cuidados Paliativos presentado en el marco del PRONACCAN.

No es suficiente, pero es un comienzo cuyo objetivo final debe apuntar a fomentar en el estudiante y en los médicos jóvenes la importancia del pensamiento crítico y la toma de conciencia necesaria para transformar un sistema de salud que en vez de satisfacer sus propias necesidades sea un sistema de salud al servicio de los pacientes.

Se trata en última instancia, de situar en el centro de atención a la persona enferma, etimológicamente "per-sonare", que el enfermo pueda hacer sonar su propia voz en el centro del escenario de la medicina.

# **Bibliografía**

- 1. Foucault M. Genealogía del racismo. La Plata. Ed. Altamira. 1996.
- 2. Bolón A. Brecha. 26/03/10. Montevideo. p. 17.
- Wild R. Teaching compassionate medicine. Today's Health & Wellness. November–December. 2002 p. 56–59
- Couceiro A. Ética y sedación al final de la vida. Barcelona. Fundació Víctor Grífols i Lucas Nº 9. 2003.
- 5. Israel L. El médico frente al enfermo. Barcelona. Ed. Asenet. 1974
- Randall F, Downie R. The philosophy of palliative care: critique and reconstruction. Oxford University Press. 2005.

# Comisión Honoraria de Lucha Contra el Cáncer

# Programa de Prevención del Cáncer de Cuello Uterino "Dr. Enrique Pouey"

# Rodríguez G\*, Alonso R\*\*, Sica A\*\*\*

Institución responsable: Programa de Prevención del Cáncer de Cuello Uterino "Dr. Enrique Pouey" Comisión Honoraria de Lucha Contra el Cáncer

#### Resumen

Introducción. En el año 1994 la Comisión Honoraria de Lucha contra el Cáncer inicia un Programa oportunista de Prevención del Cáncer de Cuello Uterino con una experiencia piloto en el área del Hospital Saint Bois, utilizando como test de tamizaje el Papanicolaou. A partir del año 2005 se plantea iniciar un proceso de transformación en un programa de tamizaje organizado a nivel de todo el Uruguay.

**Material y Método.** En coordinación con la Unión Internacional contra el Cáncer se realizaron una serie de asesorías, cursos y pasantías para iniciar este proceso de transformación.

Resultados. Se publicó un manual de procedimientos donde se establece la estrategia a llevar adelante por el personal técnico y administrativo vinculado al Programa. Se fortalecieron los laboratorios públicos de citología ginecológica existentes en nuestro país mediante la incorporación de técnicos, administrativos, materiales y equipos. Se implementó un curso de formación de citotécnicos, hasta ahora inexistente en el país; se desarrolló un sistema de control de calidad de la citología y se implementó un sistema de información seguro, confiable y accesible a todos los integrantes del programa.

**Conclusión.** Se han logrado los primeros objetivos básicos para iniciar el proceso de transformación en un programa de tamizaje organizado.

Palabras clave: Mass Screening, Early detection cervical cancer, Papanicolaou test, Uterine cervical cancer

El cáncer de cuello uterino es una de las localizaciones más frecuentes de neoplasias en las mujeres de todo el mundo, con marcadas diferencias según los países. Este

- Dr. Guillermo Rodríguez. Ex Profesor Adjunto de Clínica Ginecológica.
   Coordinador del Programa de Prevención del Cáncer de Cuello Uterino "Dr.
   Enrique Pouey". Comisión Honoraria de Lucha contra el Cáncer
- \*\* Ing. Rafael Alonso. Profesor Agregado de Métodos Cuantitativos, Facultad de Medicina. Técnico del Programa de Prevención del Cáncer de Cuello Uterino "Dr. Enrique Pouey". Comisión Honoraria de Lucha contra el Cáncer
- \*\*\* Dra. Adela Sica. Médico Anátomo Patólogo. Coordinadora de los laboratorios de Citología Ginecológica del Programa de Prevención del Cáncer de Cuello Uterino "Dr. Enrique Pouey". Comisión Honoraria de Lucha contra el Cáncer

cáncer es la primera causa de muerte en los países subdesarrollados, de los cuales nuestro país es una excepción.

En Uruguay ocupa el tercer lugar en frecuencia luego del cáncer de mama y de colon y recto y el quinto lugar en mortalidad; es responsable de alrededor de 140 muertes por año. Esta cifra que es la más baja entre los países sudamericanos se ha mantenido sin cambios en los últimos años. (1)(2)

En los países desarrollados se logró disminuir en forma marcada y sostenida la mortalidad por este cáncer utilizando el test de Papanicolaou desde su publicación en 1947 y posteriormente utilizado en programas de tamizaje organizados a nivel poblacional. (3)(4)(5)(6)(7)(8)

Su uso clínico ha tenido una amplia difusión como test de tamizaje para la prevención secundaria de esta enfermedad. También como complemento de los exámenes diagnósticos, buscando la concordancia con la colposcopia y la biopsia dirigida, asegurando la certeza diagnóstica en patología cervical preneoplásica.

En Uruguay la CHLCC (Comisión Honoraria de Lucha Contra el Cáncer) comenzó en 1994 con un programa oportunista de tamizaje con Papanicolaou dirigido a la población usuaria de los servicios de salud del (MSP) Ministerio de Salud Pública. La CHLCC ha sido la primera institución en diseñar un tamizaje de enfermedades neoplásicas a nivel nacional. Durante los primeros años se procedió al fortalecimiento de los laboratorios de citología ginecológica mediante la formación de recursos humanos técnicos y administrativos, el suministro de equipos para el procesamiento de la citología ginecológica así como al desarrollo de un sistema de información confiable con la informatización de todos los laboratorios de citología ginecológica de ASSE (Administración de los Servicios de Salud del Estado). Se comprobó que en Uruguay existen recursos técnicos de calidad y con la motivación suficiente para formar nuevos, en el área de la prevención del cáncer.

Con la finalidad de transformar este programa inicial en un programa organizado se inició un proceso de transformación con el apoyo de UICC (Unión Internacional contra el Cáncer) fijando como primeros objetivos establecer la población objetivo, elaboración del Manual del Programa, formación de recursos humanos calificados, instrumentar un sistema de control de calidad de los laboratorios de citología y crear un sistema de información.

# Material y método

Se procedió a realizar una serie de seminarios asesorías y pasantías técnicas a través de UICC prestigiosa organización internacional de la cual la CHLCC es miembro. (Fig. 1).

En este marco se propuso entre las primeras tareas, elaborar un manual del programa que orientara a sus integrantes en todas las actividades técnicas y administrativas. Para su elaboración se planteó un borrador inicial sugerido por las asesoras de UICC, para luego con la participación de todos los integrantes del programa así como del comité de expertos llegar a la versión final del mismo.

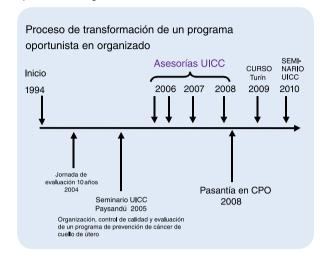
Se manifestó la necesidad de acceder a listados de personas integrantes de la población objetivo con información individual para su captación activa.

Se creó una unidad de citología ginecológica a nivel nacional dirigida por un citopatólogo coordinador.

A partir del año 2007 y con el fin de aumentar la cobertura del Programa, comenzaron los cursos de formación de citotécnicos que serán quienes realizarán una parte importante del *screening* primario en los laboratorios del interior

FIGURA 1.

Acciones realizadas en el proceso de transformación del programa oportunista en organizado



del país. Desde el momento en que ellos comenzaron sus funciones dentro de los laboratorios de citología, se determinó la realización del CCI (Control de Calidad Interno) en los mismos. Para que la lectura de la citología garantizara la precisión diagnóstica. Para ello se consideró necesario contar con un Laboratorio de Citopatología confiable, lo cual exige controles de calidad tanto de la muestra, como en la lectura de la prueba.<sup>(9)</sup>

En cuanto al CCI en el área de la lectura de los extendidos citológicos se acordó, según el asesoramiento de las asesoras de UICC y lo que aconseja la AIC (Academia Internacional de Citología) que se realizara la reevaluación del 12% de las muestras catalogadas como negativas en la primer lectura realizada por un citólogo y/o citotécnico según un muestreo aleatorio, el 100% de las muestras patológicas y el 100% de las muestras insatisfactorias.

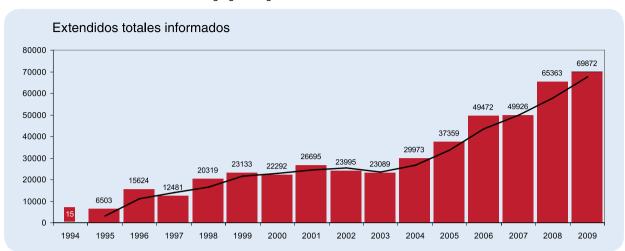
A partir del año en curso se comienzó con el CCE (Control de Calidad Externo). Este consiste en la evaluación de la capacidad del personal del laboratorio, llevado a cabo por un grupo de expertos, que realizan un examen con laminillas, material previamente examinado y que corresponde a lesiones características con diagnósticos por consenso. Allí se evalúa la correlación cito—histológica y la reproducibilidad diagnóstica. (9)(10)

Se planificó el desarrollo de un sistema de información único con almacenamiento de la información en una base de datos centralizada en la CHLCC.

# **Resultados**

Se estableció la población objetivo de 30 a 64 años, en base a recomendaciones de las guías internacionales de gestión de los programas de prevención del cáncer de cuello uteri-

FIGURA 2.
Productividad anual de los laboratorios de citología ginecológica del PPCCU



no.<sup>(12)</sup> Además se tuvo en cuenta que las mujeres entre 20 y 30 años son las que más acuden a los servicios de salud y se realizan el tamizaje en forma espontánea (figura 5), por lo tanto se reservan los recursos para la captación activa de las mayores de 30 años.

Luego de múltiples reuniones, talleres y presentaciones ante todos los integrantes durante el año 2006 y parte de 2007 pasó a ser considerado por un comité nacional de ex-

FIGURA 3.
Distribución de los laboratorios de citología ginecológica pertenecientes a la red de unidades de ASSE



TABLA 1. Resultado de informe citológico

	N	%
Insatisfactorias	5012	2.71
No vinculadas	168354	90.92
ACG	460	0.25
ASCUS	4956	2.68
ASC-H	907	0.49
L-SIL	4240	2.29
H-SIL	1079	0.58
Cáncer	109	0.06
Adenocarcinoma in situ	3	0
Adenocarcinoma	16	0
Otro	25	0
Total	185161	100

pertos para la realización de las modificaciones finales. Así se llegó a la versión final. Con la participación del personal técnico y administrativo se escribió y se publicó este manual de procedimientos que describe todos los procesos que deben hacerse en cada etapa del PPCCU, y se establece un flujograma de conductas a seguir, según el resultado del test de tamizaje.<sup>(11)</sup>

No se ha podido acceder a los listados de la población objetivo debido a barreras administrativas y legales de las instituciones consultadas. En su lugar se han llevado adelante diferentes experiencias de captación, mediante el uso de otros listados como las usuarias del plan de emergencia realizado por el Ministerio de Desarrollo Social. Se elaboraron listados parciales mediante censos barriales realizados en diferentes zonas de las ciudades donde se desarrolla el PPCCU.

TABLA 2. Control de calidad interno, 2009

Lab.	Total	Concordantes	%	Discordantes	%	Sobrediagnóstico	%	Subdiagnóstico	%
1	464	398	86%	66	14%	46	10%	20	4%
2	1395	1017	73%	378	27%	257	18%	121	9%
3	67	42	63%	25	37%	14	21%	11	16%
4	499	421	84%	78	16%	74	15%	4	1%
5	412	334	81%	78	19%	48	12%	30	7%
6	60	55	92%	5	8%	1	2%	4	7%
7	51	48	94%	3	6%	2	4%	1	2%
8	176	174	99%	2	1%	1	1%	1	1%
9	161	148	92%	13	8%	6	4%	7	4%
10	150	88	59%	62	41%	61	41%	1	1%
Total	3435	2725	79%	710	21%	510	15%	200	6%

Desde su inicio el PPCCU fue progresivamente aumentando la capacidad de procesar láminas de citología ginecológica, habiendo procesado más de 470.000 láminas hasta fines de 2009. Este aumento se hace más importante a partir del año 2004, momento en que se plantea iniciar el proceso de transformación del programa en un programa organizado. (Figura 2).

En el año 2007 se realiza el primer curso de formación de citotécnicos asegurando con ello mayor productividad de los laboratorios y facilitando el acceso al test de Papanico-

laou a todas las unidades de tomas de muestras del país. Concomitantemente de implementa un sistema de control de calidad interno y externo de los laboratorios de citología que se aplica en todos los laboratorios públicos pertenecientes al PPCCU. Se obtuvo los primeros resultados: se analizan las planillas enviadas a nivel central correspondientes al CCI (Control de Calidad Interno) realizado en el año 2009 (tabla 2), con el estudio de 3435 pap, de 10 laboratorios pertenecientes a la red.

Los resultados fueron los siguientes: el 79% (2725 pap)

TABLA 3.

Resultados del control de calidad externo de los citotécnicos

	RESULTADO HISTOLÓGICO (En paréntesis se indica el código correspondiente en el formulario PPCCU02)							
RESULTADO CITOLÓGICO (En paréntesis se indica el código correspondiente en el formulario PPCCU01)	NEG (1)	ACG(2)	HSIL(5)	HSIL-IIE*(5)	CARC(6)	ADCA(8)	Total	
NEG (1)	4	2		1		1	8	
ACG (2)	1	5			1		7	
ASCUS (3)	4	2				2	8	
ASCH (4)	1	2	2	1	2	1	9	
LSIL (5)	2	1	5				8	
HSIL (6)	1	1	5	3	3	3	16	
CARC (7)				4	6	3	13	
AIS (8)				1	1		2	
ADCA (9)			1	3		2	6	
INSAT (0)						1	1	
Total	13	13	13	13	13	13	78	

NEG: normal; INSAT: extendido insatisfactorio; ACG: atipías células glandulares; ASCUS: atipías indeterminadas en células escamosas; ASCH: atipías de células escamosas, probable lesión de alto grado; LSIL: lesión escamosa de bajo grado; HSIL: lesión escamosa de alto grado; CARC: carcinoma escamoso invasor; AIS: adenocarcinoma in situ; ADCA: adenocarcinoma invasor

FIGURA 4.
Distribución de resultados de citologías ginecológicas en el período enero 2007 a diciembre 2009. N= 185.161 informes.



de los diagnósticos fue concordante entre la primera y segunda lectura, hubo un 21% de discordancias (710 pap). Dentro de las discordancias, el 15% correspondió a sobrediagnóstico (511 pap) y un 6% (200 pap) a subdiagnóstico.

De esta manera es posible realizar la revisión de las muestras discordantes con cada uno de los observadores involucrados, ver la correlación cito-histológica y realizar sesiones periódicas de educación, para la homogeneización de conceptos y nomenclatura.

Con respecto al CCE (Control de Calidad Externo), el porcentaje global de aprobación fue superior al 70% para médicos y citotécnicos. Todos los participantes estuvieron

por encima del 50% (puntaje límite establecido por el comité de expertos).

De los resultados obtenidos (tabla 3) para los citotécnicos la sensibilidad fue del 95%, el valor predictivo positivo fue de un 87% y el valor predictivo negativo del 57%.

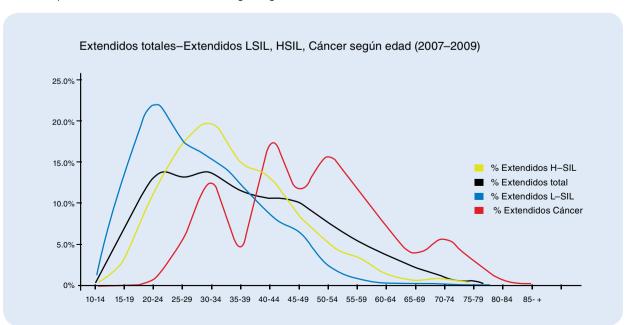
De esta manera se busca medir las debilidades, delinear y proponer medidas correctivas para los que no alcanzaron un rendimiento óptimo.

Una garantía de calidad en la citología cervicovaginal, incluye todos los aspectos que puedan afectar el diagnóstico como un personal competente, con buena educación y entrenamiento, toma, procesamiento de todas las muestras y su reporte<sup>(13)</sup>, además de una buena asesoría de patólogos, todo esto con el fin de lograr su principal objetivo: disminuir la morbimortalidad por cáncer cervicouterino.

En cuanto a la frecuencia de los hallazgos de resultados patológicos se ha mantenido estable desde el inicio del programa. Si analizamos los informes citológicos realizados durante el período enero 2007 a diciembre 2009. Sobre un total de 185.161 informes citológicos, más del 90% de las citologías no tiene resultados vinculados a cáncer. Un 6% es patológico y tiene diferentes grados de vinculación con el cáncer de cuello uterino, con un 2% de citologías insatisfactorias. (Figura 4).

En los resultados patológicos se encuentra una frecuencia elevada de lesiones precancerosas: H–SIL (lesiones intraepiteliales de alto grado) 1079 extendidos 0,58% y ASC–H (Extendidos con células atípicas con alta probabilidad de corresponderse con un SIL de alto grado) 907 extendidos 0,49%, mientras que como cáncer invasor se informaron 109 extendidos 0,06%. (Tabla 1).

FIGURA 5.
Distribución porcentual de resultado del informe citológico según edad.



La distribución por edades de las mujeres captadas predomina el grupo de 20 a 30 años y va descendiendo lentamente la captación de las mujeres entre 30 y 45 años. (Figura 5). Las lesiones L–SIL (intraepiteliales de bajo grado) predominan en el grupo de mujeres de 20 a 24 años, mientras que las H–SIL (lesiones intraepiteliales de alto grado) tienen su mayor frecuencia en el grupo de mujeres de 30 a 34 años. La edad mediana de los casos diagnosticados por citología comol cáncer invasor fue 47 años.

Se desarrolló un sistema de información que permite mediante el empleo de un formulario único para todos los laboratorios de citología del país recabar toda la información de las muestras extraídas en las diferentes unidades de tomas de muestras de citología ginecológica, con control de los lapsos de envío de las muestras al laboratorio, del procesamiento técnico, emisión de informe, con las características de calidad de la muestra y diagnóstico citológico.

Este sistema se aplica mediante un nuevo sistema informático instalado a partir del año 2007, cuyas entradas de la información están en cada laboratorio de citología ginecológica de las unidades ejecutoras de ASSE que envían la información en tiempo real a través de internet a la base central en la CHLCC. (Figura 3).

El sistema informático permite además ingresar el seguimiento de los resultados de citología patológicos mediante el ingreso de las colposcopias correspondientes a las mujeres con informes citológicos patológicos.

Esta actividad de seguimiento se ha comenzado a registrar en algunos departamentos como Paysandú y Rivera.

Se ha comenzado a registrar el tratamiento de las usuarias captadas por el Programa tratadas en el Hospital Pereira Rossell y se está planificando el ingreso de esta información de otros centros de tratamiento.

#### Discusión

Publicaciones sobre los programas de prevención del cáncer de cuello uterino a nivel de Latinoamérica<sup>(14)</sup> informan que varios países han tratado de implementar programas de prevención basados en la citología ginecológica como test de tamizaje pero sin éxito. Se les atribuyó la falta de resultados positivos en la mayoría de los casos a defectos en la organización de los programas. Los programas organizados son los que han demostrado ser más eficientes en lograr los objetivos de descender las tasas de incidencia y mortalidad por cáncer de cuello uterino. En algunos países como Italia se demostró la mejora en la eficiencia de los programas de prevención del cáncer de cuello uterino cuando sobre un programa oportunista ya existente se introdujo un proceso de tamizaje organizado, mejorando la captación de lesiones precancerosas y cáncer.<sup>(15)</sup>

Por este motivo en Uruguay se implementaron una se-

rie de acciones tendientes a la transformación del programa oportunista inicial en un programa organizado.

Para ello fue un primer logro la publicación del Manual de Procedimientos donde se encuentran establecidos todos los pasos que debe seguir cada integrante del PPCCU técnico y administrativo. Se estableció la población objetivo y se estableció un control de calidad de la citología aplicable a todos los laboratorios del país.

Estos controles de calidad aseguran a las pacientes que consultan como a los evaluadores, que los resultados que se están emitiendo sean confiables, detectando las posibles debilidades que puedan tener internamente para poder ser corregidos y ofreciendo un adecuado manejo de las posibles lesiones que puedan presentarse. (10)

Entre los errores que afectan la validez, efectividad y eficiencia del estudio citológico se encuentran la obtención de la muestra, la fijación, tinción, transporte al laboratorio y la observación realizada por el citólogo. Son todos estos parámetros los estudiados en el Control de Calidad de los procedimientos del laboratorio.

Se desarrolló un sistema de información seguro y confiable al que pueden acceder en forma gratuita los laboratorios de citología ginecológica que lo requieran.

En conclusión: se han logrado los primeros objetivos básicos para iniciar el proceso de transformación en un programa organizado de tamizaje a nivel nacional.

## **Bibliografía**

- Parkin DM, Whelan SL, Ferlay J, Teppo L, Thomas DB. Cancer incidence in five continents, Volume VIII. Lyon: IARC, 2002. (IARC Scientific Publications, n° 155).
- (2) Comisión Honoraria de Lucha Contra el Cáncer. Registro Nacional de Cáncer Programa de Vigilancia Epidemiológica [sede Web]. Disponible en: http://www.urucan.org.uy/uilayer/ve/pve\_datos\_epidem\_detalle\_estadistico.htm
- (3) Alliance for Cervical Cancer Prevention (ACCP). Cervical cancer prevention fact sheets [sede Web]. Disponible en: http://www.alliance-cxca.org/english/publications.html#factsheets
- (4) Ronco G, Anttila A. Cervical cancer screening in Europe: changes over de last 9 years. Eur. J Cancer, 9; 45: 2639–2641.
- (5) Ronco G, Segnan N, Giordano L, Pilutti S, Sinore C, Ponti A. et al. Interaction of spontaneous and organised screening for cervical cancer en Turin, Italy. Eur. J Cancer, 1997; 33(8): 1262–7.
- (6) IARC Working Group on the Evaluation of Cancer–Preventive–Strategies. Lyon, France, 2004. Cervix cancer screening. Lyon: IARC Press, 2002. (IARC Handbooks of Cancer Prevention, n° 10).
- World Health Organization. Comprehensive cervical cancer control; a guide to essential practice. Geneva: WHO, 2006.
- (8) Hakama M, Miller AB, Day NE. Screening for cancer of the uterine cervix. Lyon: IARC, 1986. (IARC Scientific Publications, n° 76).
- (9) Montalvo de Muñoz P, Argueta de Gonzalez E. Guía técnica para el control

- de calidad de la citología cervicouterina. El Salvador: Ministerio de Salud Pública y Asistencia Social, 2008.
- (10) López Gallego JT, Montoya Munera CM, Pulgarín Marín LI. Control de calidad interno y externo del Servicio de Citología en el Laboratorio Docente Asistencial de la Escuela de Bacteriología y Laboratorio Clínico. Universidad de Antioquia, 2003–2005. Medellín: Universidad de Antioquia, 2005
- (11) Rodríguez G, Alonso R. Programa de prevención del cáncer de cuello uterino en el Uruguay "Dr. Enrique Pouey"; estrategia y manual de procedimientos. Montevideo: Comisión Honoraria de Lucha Contra el Cáncer, 2008.
- (12) Alianza para la Prevención del Cáncer Cervicouterino (ACCP). Planificación y aplicación de los programas de prevención y control del cáncer cervi-

- couterino: manual para gestores. Seattle: ACCP, 2006.
- (13) Salas Diehl, I, Prado Buzeta R, Muñoz Magna R. Manual de procedimientos del Laboratorio de Citología. Washington: OPS, 2002.
- (14) Murillo R, Almonte M, Pereira A, Ferrer E, Gamboa O, Jerónimo J, Lazcano Ponce E. Cervical Cancer Screening Programs in Latin American and the Caribbean. Vaccine; 26(Suppl 11): L37–48, 2008.
- (15) Ronco G, Pilutti S, Patriarca S, Montanari G, Ghiringhello B, Volante R, Giordano L, Zanetti R, Mancini E, Segnan N, and the Turin Cervical Screening Group. Impact of the introduction of organized screening for cervical cancer in Turin, Italy; cancer incidence by screening history 1992–98. Br. J Cancer, 2008; 93: 376–378.

# Normas de publicación

## Generalidades

Los artículos entregados para su publicación en **Revista de On-**cología **Médica** deberán adecuarse a las siguientes normas. Recuerde respetar y atenerse a las mismas para evitar retrasos en la edición de sus trabajos.

Los trabajos serán inéditos y originales. Una vez entregados no podrán ser presentados en otra publicación, salvo que hayan sido rechazados por el Consejo Editorial. Tampoco se aceptarán trabajos con modificaciones parciales que no cambien sustancialmente el contenido del mismo, ya presentados o publicados en otra revista

El manuscrito, redactado en español, se presentará escrito en computadora PC compatible, usando MS Word® o un programa compaptible de procesamiento de textos, en papel de formato estándar A4, **impresas de un solo lado**, **a doble interlineado**, con un margen lateral de 4 cm, un original y dos copias impresas además de un CD conteniendo toda la información por separado (textos por un lado, tablas y cuadros por otro, gráficos por otro y figuras, fotos e ilustraciones por otro lado).

Las tablas y las figuras se presentarán en archivos separados del texto, en procesadores adecuados a su fin, en el
soporte electromagnético preferido, debidamente identificados y
ordenados. Las tablas se pueden presentar en archivos de extensión original .xls o .doc, sin tramas ni texturas de fondo, en blanco y negro. Los archivos de las figuras, fotos e ilustraciones
—siempre aparte de los archivos de textos y tablas; nunca insertadas entre los textos o copiadas de publicaciones electrónicas alojadas en la web—, se deben presentar en extensiones .tif, en blanco y negro o escala de grises, a una resolución de
salida de 300 dpi.

El manuscrito debe ir acompañado con una carta de presentación y la firma y autorización de todos los autores, aprobando los resultados del trabajo, declarando la no presentación simultánea o la publicación previa del trabajo en otros libros o revistas nacionales o internacionales.

Los artículos serán vistos por el Consejo Editorial quienes valorarán la forma y el contenido y someterán los artículos al arbitraje por pares, de lo que pueden surgir las siguientes posibilidades: 1) aceptados sin modificaciones; 2) publicados previas modificaciones aceptadas por los autores y 3) no aceptados. Los motivos de la no aceptación y de las correcciones propuestas serán notificadas a los autores.

#### Presentación del trabajo

Los trabajos deben presentarse de acuerdo a las siguientes normas:

Las páginas deben numerarse consecutivamente arriba y a la derecha. Tablas y figuras: debe señalarse en el texto el lugar donde referirse a 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 en un archivo separado.

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 las siguientes secciones: 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, sometiéndolas 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, de manera de permitir la reproducción de los resultados. Se darán referencias sobre métodos es-

tablecidos, 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 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 han de describir los métodos, y el éxito de cualquier tipo de técnica para observar a ciegas. Informar sobre complicaciones del tratamiento. Precisar el número de observaciones. Mencionar 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 fuero 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 Mediculs Latinoamericano. Debe evitarse el uso de observaciones no publicadas. El autor debe verificar las referencias en las publicaciones originales.

#### Artículos de publicaciones periódicas.

Autor o autores del artículo. Título. Titulo abreviado de la revista, año de publicación; volumen: páginas. Se mencionarán hasta seis autores. Cuanto el artículo tenga siete o más, se mencionarán los seis primeros, seguidos de la expresión latina et al.

#### 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.

#### Autor personal.

Se menciona el apellido del autor y la inicial del nombre, todo en mayúsculas. En caso de varios autores, se mencionan todos separados por una coma. La inicial del nombre no lleva punto.

#### Autor corporativo.

Es la entidad responsable del trabajo. Se la menciona en su idioma original, en forma desarrollada.

#### Título y subtítulo.

Se anotan tal como aparecen en la publicación.

#### Edición.

Se indica en números arábigos, seguida de la abreviatura ed. Ejemplos:  $5^a$  ed.  $6^{th}$  ed.  $5^{eme}$  ed. Si es primera edición, no debe anotarse.

# Pie de imprenta.

Lugar de publicación (ciudad): editor (se menciona el principal, eliminando palabras como Compañía, Limitada, e Hijos, etc.) y año de publicación. Ejemplo: México: Interamericana, 1976.

#### Páginas

Se menciona con números arábigos y puede comprender: número total de páginas: 729 p., Páginas consultadas: 724–729 (724–9). Volumen: v.5.

# Parte o capítulo de un libro.

La ordenación de los datos bibliográficos es la siguiente: Autor. Título. Edición. (Si es la primera edición, no debe anotarse). Lugar de publicación: editor, fecha: páginas. La entrada principal se hace por el autor del capítulo, seguido del título y a continuación la referencia completa del libro, precedida de la expresión latina *in*. Congresos, Conferencias, Reuniones.

Se entran por el título del congreso, seguido del número, lugar de realización y fecha.

#### **Tablas**

Deben hacerse en hoja aparte, respetando el doble espacio, 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 página, lo mismo que la explicación de las abreviaturas no conocidas utilizadas en cada tabla. Las tablas 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, impresas en blanco y negro o escalas de grises, adjuntando un archivo correspondiente en disquete o CD, 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 / .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 en color, los gastos de publicación en un lugar específico de la revista irán por cuenta del autor si se considera imprescindible la inclusión de las mismas a todo 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 o patrocinar la Revista: Administración: Ediciones del Trébol.

Administracion: Ediciones del Iret Sra. Ana Tomeo Tel. (598) 2411 3890 Email: Ihvignolo@adinet.com.uy Edición: dpereira.uy@gmail.com

# ASTRAZENECA: El estudio IPASS y la importancia del EGFR-TK

AstraZeneca es una de las principales empresas internacionales en el campo de la salud dedicada a la investigación, desarrollo, fabricación y comercialización de medicamentos de prescripción y la provisión de servicios de cuidados médicos. Es una de las más importantes empresas farmacéuticas del mundo con ventas de productos médicos, y es líder en las áreas de gastrointestinal, cardiovascular, sistema nervioso central, respiratorio, oncología y enfermedades infecciosas.

En el área de la Oncología se han impuesto novedades importantes entre las que destacamos que recientemente la Comisión Europea (CE) autorizó <u>Iressa</u> para el tratamiento de pacientes adultos con cáncer de pulmón no microcítico localmente avanzado o metastásico con mutación del receptor del factor de crecimiento epidérmico dependiente de tirosina-quinasa.

Este antineoplásico de AstraZeneca actúa inhibiendo la enzima tirosina quinasa en el receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR), <u>bloqueando así la transmisión de las señales implicadas en el crecimiento y la diseminación de los tumores</u>. Esta mutación aparece en algo más del 10 por ciento de los cánceres de pulmón no microcíticos.

A partir de los resultados obtenidos con el estudio IPASS se alcanzaron progresos importantes que tuvieron repercusiones en varios mercados. Uruguay no fue ajeno a esto y a partir de marzo de 2010 se logró obtener el mismo estatus de aprobación que tiene gefitinib en el mercado europeo; lo que representa un importante avance en el tratamiento de esta devastadora enfermedad.

IPASS es un estudio abierto, aleatorizado, en grupos paralelos, que evaluó la eficacia, seguridad y tolerabilidad de IRESSA frente a carboplatino / paclitaxel como tratamiento de primera línea en una población clínicamente seleccionada de pacientes asiáticos. La variable de evaluación principal de IPASS fue la sobrevida libre de progresión (el tiempo durante el cual un paciente vive sin que su tumor progrese), con el objetivo de demostrar que IRESSA no era inferior a la quimioterapia doble de carboplatino/paclitaxel.

El estudio incluyó 1.217 pacientes en Asia con cáncer de pulmón no microcitico que no habían recibido quimioterapia previa para la enfermedad avanzada; sus tumores tenían histología de tipo adenocarcinoma y los pacientes nunca habían fumado o habían fumado poco y lo habían abandonado (dejaron de fumar al menos 15 años antes y su exposición era igual o menor que 10 paquetes/año).

Aquí en Uruguay AstraZeneca ha asumido la responsabilidad social de trabajar estrechamente con la comunidad científica y autoridades sanitarias para desarrollar las plataformas de diagnóstico que permitan la determinación de esta mutación.

INDICACIÓN APROBADA: Indicado en tratamiento de pacientes adultos con cáncer de pulmón no microcítico localmente avanzado o metastásico con mutaciones activadoras del factor de crecimiento epidérmico (EGFR-TK)

