

# REVISTA DE ONCOLOGÍA MÉDICA

SERVICIO DE ONCOLOGÍA CLÍNICA | FACULTAD DE MEDICINA | UNIVERSIDAD DE LA REPÚBLICA

## Consejo editorial

Dra. **Lucía Delgado**, PROFESORA  
Dr. **Mario Varangot**, PROFESOR AGREGADO  
Dr. **Gabriel Krygier**, PROFESOR AGREGADO  
Dr. **Mauricio Cuello**, PROFESOR ADJUNTO  
Dra. **Cecilia Castillo**, PROFESORA ADJUNTA  
Dra. **Guianeya Santander**, ASISTENTE  
Dr. **Diego Touya**, ASISTENTE  
Dr. **Luis Ubillos**, ASISTENTE  
Dra. **Natalia Camejo**, 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**  
Noviembre 2014.  
Montevideo, Uruguay.

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

DEPARTAMENTO DE ONCOLOGÍA  
Hospital de Clínicas «Dr. Manuel Quintela»  
Avenida Italia s/n. Montevideo, 11.600. Uruguay.  
Teléfono: (598) 2487 2075  
Correo electrónico: onco\_cli@hc.edu.uy  
Sitio web: www.oncologiamedica.hc.edu.uy  
**Producción editorial:** dedos.uy@gmail.com  
**Impresión:** Iconoprint | Fanelcor SA.  
Impreso en Montevideo, Uruguay [Printed in Montevideo, Uruguay]  
Depósito Legal: 344.572/14  
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 infringidos a terceros a causa de decisiones adoptadas en base a interpretaciones de esta publicación.

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

**3 Editorial**  
Dra. Graciela Sabini

### PAUTADOS

**7 Glándulas salivales**  
*Melissa Kluver, Andrea Schiavone,  
Mauricio Cuello, Diego Touya*

**12 Cáncer de pulmón en la mujer**  
*Mauricio Cuello, Pablo Millán,  
Clara Rodríguez, María Guerrina*

### ARTÍCULOS

**17 Abordaje contemporáneo del cáncer de próstata de alto riesgo**  
*Dr. Rodrigo Melogno, Dr. Levin Martínez, Prof. Dr. Roberto Puente*

**29 Cáncer de próstata resistente a castración. Viejos desafíos ¿Nuevas soluciones?**  
*Dr. Alberto Viola Alles*

### CHLCC

**38 1er. Congreso Uruguayo Tabaco o Salud V Encuentro Argentino-Uruguayo y I Foro Regional de Cooperación Sur – Sur**  
*Ps. Soc. Amanda Sica*

### PRONACCAN

**40 Programa de screening organizado de cáncer de mama en Rivera**

### 13º CONGRESO URUGUAYO ONCOLOGÍA

**43 Trabajos libres**  
**47 E-Posters**  
**56 Resúmenes**



## *Estimados colegas*

Estamos presentando una nueva edición de nuestra Revista de Oncología Médica. Como siempre fue nuestro propósito, tratamos de abarcar todos los aspectos relacionados con la especialidad, más allá de los temas específicos.

Es por eso que consideramos fundamental la participación no solo de la Cátedra de Oncología, docentes y estudiantes, sino también de todas las estructuras que con las que trabajamos diariamente en el desempeño de las tareas: el bienestar de los pacientes y el control de la enfermedad.

A todos los contribuyentes nuestro agradecimiento por su colaboración y la exhortación a continuar perseverando en esta tarea de comunicar nuestras actividades.

Como siempre, gracias y un abrazo fraterno.



PROF. DRA. GRACIELA SABINI

# **Cabazitaxel (Nombre comercial: JEVTANA®, Sanofi) es la primera quimioterapia de segunda línea aprobada para el cáncer de próstata avanzado hormonorefractario en pacientes previamente tratados con Docetaxel.**

La aprobación de la FDA (Junio del 2010) se basó en el estudio fase III randomizado TROPIC<sup>1</sup> (Tratamiento del Cáncer de Próstata Hormonorefractario tratado con Régimen previo de Taxotere); previo a su aprobación no existía tratamiento efectivo en esta situación.

Este estudio reclutó 755 pacientes en 26 países; todos los pacientes tenían un cáncer de próstata hormonorefractario y todos habían recibido previamente Docetaxel.

Se randomizaba a 2 brazos: cabazitaxel o mitoxantrona-prednisona (Fig 1)

Los hombres que recibieron cabazitaxel tuvieron una sobrevida mediana de 15.1 meses comparado con 12,7 meses de aquellos que recibieron mitoxantrona (HR: 0,72 p: 0.0001). (Fig 2).

Un seguimiento más largo de la sobrevida (3/10) muestra que el cabazitaxel provee una ventaja significativa comparado con mitoxantrona-prednisona, independientemente de la dosis previa de Docetaxel recibida, número de regímenes previos de quimioterapia y del tiempo transcurrido hasta la progresión.

El beneficio se vio para todos los parámetros analizados (fig.3)

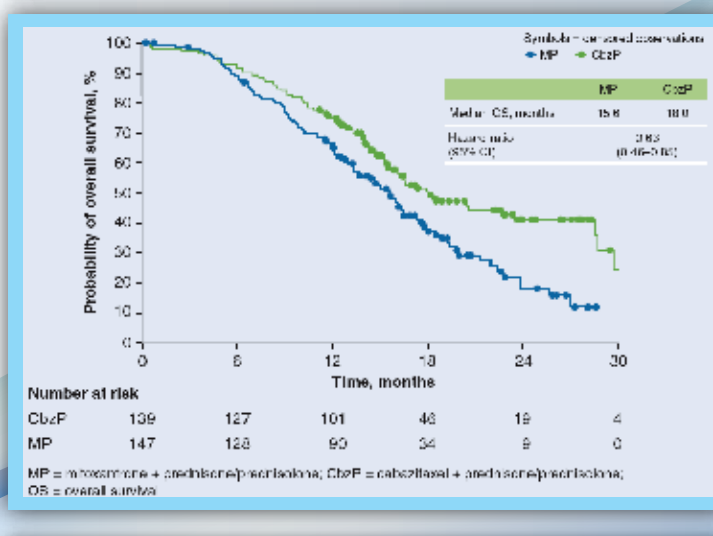
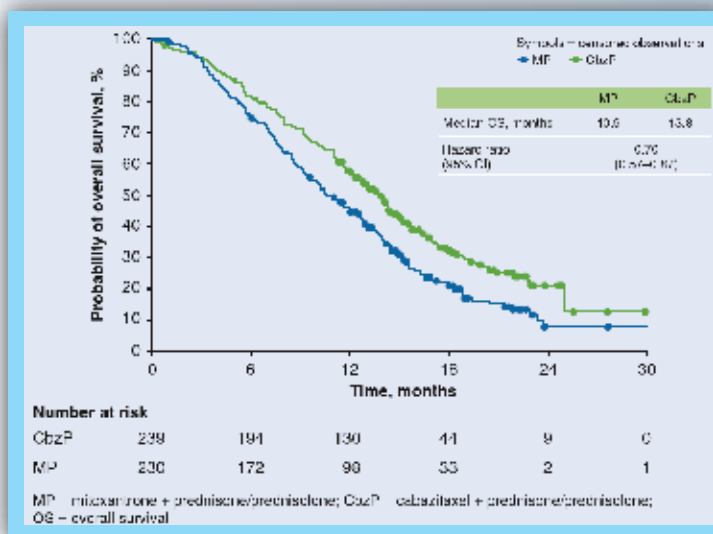
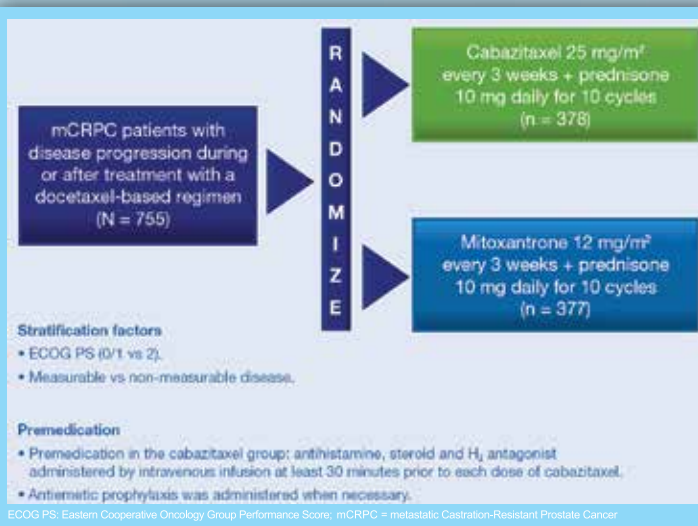
La Sobrevida Media tomada desde la primer dosis de Docetaxel fue de 29.4 meses en el grupo de Cabazitaxel vs 25,0 meses en el grupo de Mitoxantrona-Prednisona (fig 4).

Los efectos adversos G3-4 más frecuentes (5%) fueron neutropenia, leucopenia, anemia, neutropenia febril, diarrea, fatiga y astenia.



Mayor información disponible a petición en sanofi. Producto con aprobación para la venta por MSP de próximo lanzamiento. Ellauri 938 - CP 11300 Montevideo. Tel: 27081515 Fax.: 27084565 / [www.sanofi-aventis.com.uy](http://www.sanofi-aventis.com.uy)

1. Prednisone plus cabazitaxel or mitoxantrone for metastatic castration-resistant prostate cancer progressing after docetaxel treatment: a randomised open-label trial. De bono JS et al for the TROPIC Investigators. Lancet 2010; 376: 1147-54



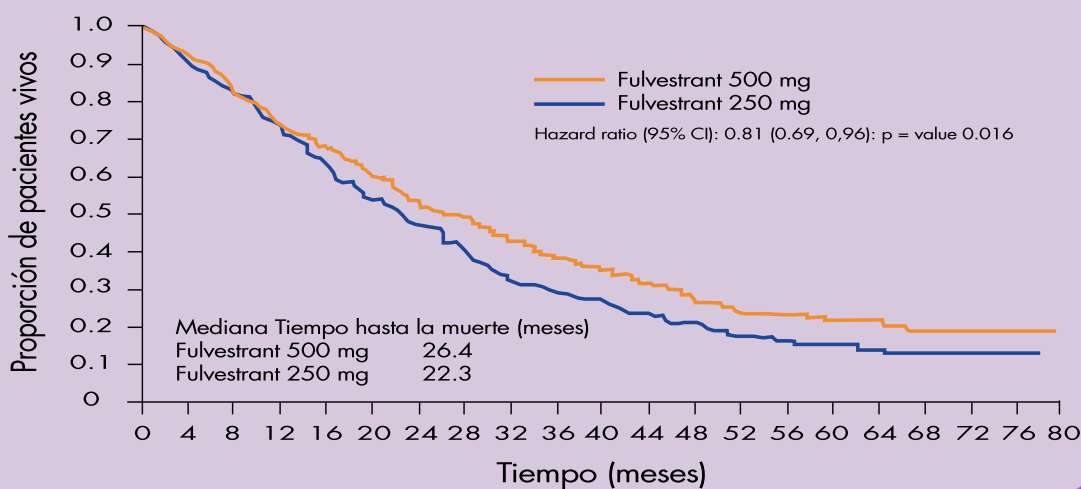
Discontinuation reason, n (%)	MP (n = 26)	CbzP (n = 22)
Adverse event	1 (4)	7 (32)
Completed study treatment period	2 (8)	9 (41)
Disease progression	8 (31)	8 (36)
Other reason	1 (4)	0
Subject request	2 (8)	0
Unknown	1 (4)	1 (5)

MP = mitoxantrone + prednisone/prednisolone; CbzP = cabazitaxel + prednisone/prednisolone

En cáncer de mama

# NUEVA DOSIS LOGRA MEJORES RESULTADOS... en Sobrevida Global (OS)

Reduce 19% el riesgo de muerte y ofrece una diferencia de 4.1 meses en la mediana de OS, que resulta de comparar fulvestrant 500 mg vs fulvestrant 250 mg



DI LEO A - JNCI (Journal of the National Cancer Institute): Final Overall Survival: Fulvestrant 500 mg vs 250 mg In the Randomized CONFIRM Trial Oct 18, 2013

Protocolizado a través del F.N.R.



# FASLODEX™

fulvestrant  
**500** MG

# Glándulas salivales

Dra. Melissa Kluver, Dra. Andrea Schiavone, Dr. Mauricio Cuello, Dr. Diego Touya

## Introducción

Los carcinomas de GS son tumores raros que representan cerca del 0,5% de todas las neoplasias malignas y menos del 5% de todos los cánceres de cabeza y cuello, pudiendo originarse a nivel de las GS mayores (parótida, submaxilar, sublingual) y GS menores que se encuentran distribuidas a lo largo del tracto aereodigestivo.

## Epidemiología

A pesar de ser tumores poco frecuentes, la OMS (Organización Mundial de la Salud) reconoce 24 subtipos con diferente curso clínico y pronóstico.

La incidencia anual de tumores malignos epiteliales de las GS mayores y menores varía entre 0,3 y 3/100.000. Base de datos de la NCI (SEER) reporta una incidencia global anual de 1,195/100.000 para las GS mayores, siendo el carcinoma mucoepidermoide la entidad más frecuente (0,285/100.000), seguido del carcinoma de células escamosas (0,83/100.000), carcinoma de células acinares (0,38/100.000), carcinoma adenoide cístico (0,130/100.000) y adenocarcinoma tipo NOS (0,122/100.000). La edad de presentación es a los 47 años aproximadamente, con una distribución igual por sexo.

En nuestro país según datos de la Comisión Honoraria de lucha contra el Cáncer entre el periodo 2005-2009 se reportaron 136 casos de carcinoma de glándulas salivales, siendo el carcinoma de parótida el más frecuente con 114 casos; en cuanto al subtipo histológico se registraron 24 casos de carcinoma epidermoide resultando la entidad más frecuente.

La mayoría de las neoplasias de las glándulas salivales se originan en:

- Glándula parótida: 70% (80% benigno, 20% maligno).
- Glándula submaxilar: 22% (50% benigno, 50% maligno).
- Glándula sublingual y GS menores: 8% (10% benigno, 90% maligno y 25% benigno, 75% maligno, respectivamente).

## Factores de riesgo

Si bien la etiología es desconocida, hay factores que se han asociado a un aumento en el riesgo de cáncer de GS, entre ellos:

- Ocupacionales: fabricación de productos de caucho, asbesto, plomería, goma, algunos tipos de madera.
- Radiaciones ionizantes.
- Tabaquismo.
- Infecciones virales (HIV, EBV).

## Genética

En los últimos años, avances en las técnicas de investigación biomolecular han permitido conocer diversos eventos genéticos asociados con la carcinogénesis de las glándulas salivales, siendo las siguientes algunas de las más importantes:

- Traslocación t(11;19)(q21;p13) en MEC. En 50-70% de estos tumores se produce una fusión entre MECT1 y MAML2, teniendo como resultado un gen de fusión MECT1-MAML2, que interrumpe las vías de señalización NOTCH. Es característica de los tumores con bajo grado de diferenciación y predice un pronóstico favorable.

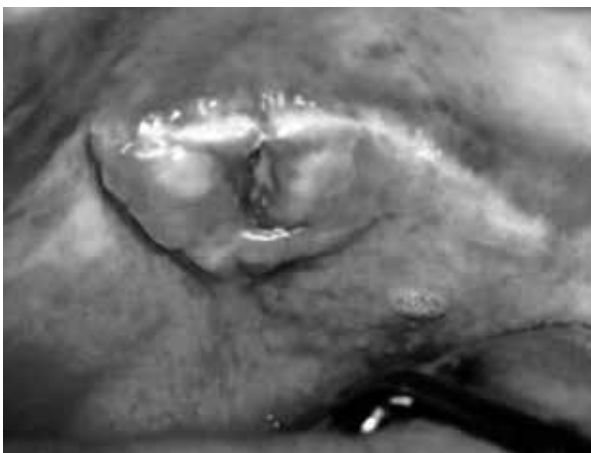
- Traslocación t(6;9) (q22;23) (p23;24) se observa en aproximadamente 50% de ACC, que resulta en un gen de fusión entre los factores de transcripción MYB y NFIB prediciendo un peor pronóstico.
- Traslocación t(12;15) (p13;q25) da como resultado un gen de fusión entre ETV6 (cromosoma 12) y NTRK3 (cromosoma 15) característico del MASC (*mammary analogue secretory carcinoma*).
- EGFR se encuentra sobreexpresado en algunos tipos de carcinomas de GS de alto grado.
- Sobreexpresión o amplificación de HER2 en tumores de GS que remedan el carcinoma ductal mamario, y como en éste, predice compromiso linfático y peor sobrevida global.
- C-KIT es un hallazgo común en ACC, su no expresión se asocia con peor pronóstico.
- m-TOR se sobre-expresa en carcinomas acinares de GS.

## Diagnóstico y Estadificación

El diagnóstico se basa en la clínica (anamnesis y examen físico), imagenología, y confirmación anatomopatológica.

### Presentación clínica

- Masa palpable indolora (no pudiendo diferenciarse de tumores benignos).
- Rápido crecimiento, dolor, compromiso del nervio facial y linfadenopatías son criterios sugestivos de malignidad.



Tumor de parótida

### Diagnóstico positivo y extensión lesional

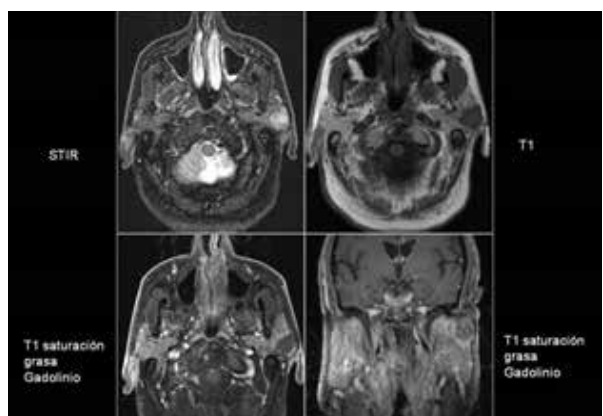
- PAAF: debe ser realizada por un patólogo entre-

nado dada la rareza de estos tumores, puede ser guiada por ecografía, principalmente en tumores de parótida debido al riesgo de daño del nervio facial y sangrado. Es de gran utilidad en la detección de metástasis linfáticas. Para el diagnóstico de malignidad la sensibilidad y especificidad se estiman en 76 y 97%, respectivamente, con un VPP de 90% y VPN de 94%. (*Oral Maxillofac Surg* (2012) 16:267-283)

- Core biopsia: aporta más información que la anterior, pudiendo obtener subtipo y grado histológico además de realizar técnicas de IHQ, con una sensibilidad de 92% y especificidad de 100%. (*Oral Maxillofac Surg* (2012) 16:267-283) Resulta especialmente útil cuando la PAAF es negativa. Los riesgos del procedimiento incluyen: sangrado, diseminación tumoral a lo largo del trayecto de la aguja, lesión nerviosa, dolor y además requiere la utilización de anestesia local. (*Oral Maxillofac Surg* (2012) 16:267-283)
- Ecografía de cuello: estudio útil, de bajo costo, no invasivo, que proporciona una excelente localización tumoral, especialmente en la glándula parótida dado que el 90% de los tumores que en ella asientan se ubican en el lóbulo superficial, pudiendo también detectar compromiso linfoganglionar cervical.

La ecogenicidad heterogénea, márgenes pocos definidos, invasión de tejidos adyacentes y nódulos linfáticos patológicos son signos ecográficos de malignidad. Puede ser de utilidad en el diagnóstico citológico (biopsia eco-guiada). (*Oral Maxillofac Surg* (2012) 16:267-283)

- RM cervical: estudio fundamental en la valoración de lesiones que involucran las glándulas salivares menores, sublingual, lóbulo profundo de la parótida o en aquellas lesiones en que se sos-





pecha invasión perineural u ósea. (Oral Maxillofac Surg (2012) 16:267-283)

Márgenes irregulares, intensidad de señal heterogénea, invasión de tejidos subyacentes, hipointensidad en T2 y nódulos linfáticos patológicos son característicos de malignidad.

- TC cervical c/contraste: alternativa cuando no disponemos de la RM. También representa una opción razonable en casos de infiltración ósea. (Oral Maxillofac Surg (2012) 16:267-283)
- PET-TC: en relación al valor del examen por PET un estudio con 34 pacientes comparó la TC vs. PET en términos de estadificación y mostró que el segundo tiene mayor sensibilidad con relación a la detección de metástasis en ganglios linfáticos cervicales (80,5 vs. 56,1%  $p < 0,05$ ). Adicionalmente en dos individuos fue encontrada enfermedad a distancia (J Nucl Med 48:240, 2007).  
Un estudio semejante con 18 pacientes, además de evidenciar mayor sensibilidad a favor del PET mostró que el VPN en la detección de metástasis para ganglios linfáticos cervicales fue mayor con el PET-TC 70,3 vs. 47,2%  $p = 0,003$ ) alterando la extensión de la disección cervical ganglionar en 5 individuos 27,8%. (J Nucl Med 58:881, 2012)  
Otro estudio retrospectivo evaluó en 55 pacientes el papel del PET-TC demostrando que éste añadió información importante al manejo en 26 individuos (47,3%) y que en 8 de ellos (14, 5%) fue decisivo en el manejo terapéutico. (Laryngoscope 120:734, 2010)
- Radiografía de tórax y/o TC tórax: si bien el cáncer de glándulas salivales se caracteriza por diseminarse a nivel locorregional, cuando metastatiza a distancia, el pulmón es el principal sitio afectado.
- Centellograma óseo: si síntomas o fosfatasa alcalina elevada.

## Valoración general

Hemograma, creatininemia, funcional y enzimograma hepático, ionograma.

## Factores pronóstico

- Estadio tumoral.
- Compromiso del nervio facial.
- Localización tumoral.
- Diseminación ganglionar y a distancia.
- Subtipo histológico.
- Invasión perineural y linfovascular.
- Tamaño tumoral.
- Compromiso linfático.
- Grado histológico.
- Márgenes positivos.

KI- 67: en un estudio retrospectivo con 41 pacientes con carcinoma de parótida y submandibular (14 acinares, 12 ductales, 7 mucoceloides, 8 otros) se evaluó la relación entre el valor del Ki-67 y la tasa de SVG, y SVLE. En el grupo de pacientes T1-T2, N0, con un valor de Ki-67 menor o igual al 15% se demostró beneficio en SVG y SVLE ( $p=0,004$  para tumores T1-T2,  $p < 0,001$  para N0) (Annals of Oncology, Rhinology, Laryngology 119(10): 677-683).

## Tratamiento

### Principios del tratamiento quirúrgico

- Resección tumoral completa con márgenes libres en estadio I, II, III y IV resecable.
- Preservar la funcionalidad del nervio facial cuando es posible.
- 20% de pacientes presenta compromiso ganglionar clínico, en quienes está indicada la disección cervical.

### ESTADIFICACION TNM 7<sup>MA</sup> ED. 2010 (AJCC):

**T1:**  $\leq 2$  cm, sin extensión extraparenquimatosa.

**T2:**  $> 2$  cm y  $\leq 4$  cm, sin extensión extraparenquimatosa.

**T3:**  $> 4$  cm y/o invasión extraparenquimatosa.

**T4a:** invasión de piel, mandíbula, conducto auditivo y/o nervio facial.

**T4b:** invasión de la base de cráneo y/o láminas pterigoideas y/o implicación de la carótida.

**N1:** ganglio linfático ipsilateral  $\leq 3$  cm

**N2:** ganglio linfático ipsilateral  $> 3$  cm y  $\leq 6$  cm (**N2a**) o. múltiples ganglios linfáticos. ipsilaterales  $\leq 6$  cm (**N2b**), o ganglios linfáticos bilaterales o contralaterales  $\leq 6$  cm (**N2c**)

**N3:** ganglio(s) linfático(s)  $> 6$  cm.

**M1:** metástasis a distancia.

**I:** T1N0M0; **II:** T2N0M0; **III:** T3N0M0 o T1-3N1M0; **IVA:** T4aN0-1M0 o T1-4aN2M0; **IVB:** T4bqN0M0 o qqTN3M0; **IVC:** qqTqqNM1.

- La disección ganglionar de cuello electiva en pacientes clínicamente N0 es un aspecto controvertido dado que aproximadamente un 12 - 45% presenta metástasis ganglionares ocultas al momento del diagnóstico. En general se reserva para tumores T2 y de alto grado histológico o enfermedad en estadios avanzados. (Acta Otolaryngologica 130:286, 2010) (Eur Arch Otorhinolaryngol 269:643, 2012).

### Principios del tratamiento radiante

La RT mejora el control locorregional. No existen estudios prospectivos que demuestren beneficio en sobrevida en carcinomas de GS de alto riesgo o localmente avanzados. En un análisis retrospectivo del SEER que incluyó 2170 pacientes con tumores de grado histológico alto, T3 y T4 y/o compromiso ganglionar, el uso de RT postoperatoria resultó en aumento de la SG. (HR=0.76; IC del 95%: 0.65-0.89; p<0.001) (Arch Otolaryngol Head Neck Surg 137:1025, 2011)

A pesar de no contar con estudios aleatorizados que evalúen la RT postoperatoria para carcinoma de GS, según opinión de expertos y de instituciones con experiencia como el MD Anderson Cancer Center (MDACC) sugieren seleccionar pacientes de alto riesgo que podrían beneficiarse de la RT adyuvante. (Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys. Vol. 37, N° 1, pp. 79-85, 1997) (Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys. Vol 32 N°3, pp. 619-626, 1995), (Int. J. Oral. Maxillofac. Surg. 2004; 33: 25-31) (Tumori, 97:328-334, 2011.) (Licitra et al, ASCO Annual Meeting 2013, Educational Book)

### INDICACIONES

- Tumores T2 y de alto grado histológico o estadios avanzados (T3, T4).
- Invasión de estructuras adyacentes.
- Invasión perineural y vasculolinfática.
- Compromiso ganglionar.
- Resecciones R1.
- Tumores irresecables o inoperables.
- Recurrencia tumoral.

RT electiva a nivel ganglionar: Considerar en pacientes de alto riesgo en quienes no se realizó disección ganglionar quirúrgica o aquellos inoperables. (Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys. Vol. 67, 988-994, 2007)

### Radioquimioterapia concurrente

En cuanto al papel de la RT-QT concurrente, la literatura es muy escasa y se basa solamente en pequeñas series. Un estudio retrospectivo evaluó el papel de la RT-QT adyuvante basada en platino en 24 pacientes estadio III y IV (83% márgenes positivos o exiguos). La sobrevida a 3 años en pacientes tratados con RT-QT concurrente fue 83% vs 44% en aquellos tratados con RT aislada. (p=0.05) (Arch Otolaryngol Head Neck Surg 135:687, 2009)

Un estudio aleatorizado fase II del RTOG actualmente en curso podrá aportar más información acerca de la eficacia de la RT-QT concurrente. El mismo reclutó pacientes con carcinoma de GS resecados, de alto riesgo, y los randomizó a RT exclusiva con una dosis de 60-66 Gy vs RT concurrente con cisplatino 40 mg/m<sup>2</sup> semanal: se esperan resultados en 2014.

### Principios del tratamiento sistémico

La QT es utilizada casi exclusivamente con criterio paliativo.

No existen directrices en relación a la combinación más eficaz debido a la ausencia de estudios con un número representativo de individuos. Los regímenes basados en platinos se asocian a mayor tasa de respuesta, ya sea como monoterapia o como régimen combinado, a pesar de lo cual aún no está claro si la PQT tiene alguna ventaja sobre la MQT.

En general, la respuesta no sobrepasa el 30%, siendo incluso menor en el ACC (10-15%). Licitra et al, ASCO Annual Meeting 2013, Educational Book)

Uno de los regímenes más estudiados fue el CAP (Ciclofosfamida, Doxorubicina y Cisplatino). Un estudio con 13 pacientes (9 ACC, 4 Adenocarcinoma) mostró una tasa de respuesta objetiva de 46% con una mediana de duración de la respuesta de 5 meses. No hay estudios que comparen CAP con otros agentes. (Cancer 60:2869-2872, 1987)

Una serie retrospectiva reciente que incluyó 60 pacientes (ACC 57%, Adenocarcinoma 25%, otros 18%) tratados con cisplatino y vinorelbine, reportó una tasa de respuesta del 31% en primera línea y 5% en segunda línea. (JCO 2012, ASCO Annual Meeting Proceedings, Vol 30, N°15 2012:5548)

La respuesta a la QT parece estar influida por el subtipo histológico. En pacientes con MEC y tumores indiferenciados, parece obtenerse una mejor tasa de respuesta con drogas que son activas en los carcinomas de células escamosas (cisplatino, 5-FU,

metotrexate). (*Otolaryngol Head Neck Surg.* 1986; 95:165-170)

El paclitaxel fue asociado a tasas de respuesta del 26% en un estudio Fase II, con 45 pacientes, mostrando dicho beneficio en el carcinoma mucoepidermoide (14 casos) y adenocarcinoma (17), no observándose respuesta en pacientes con ACC (14 casos). (*Head Neck* 28:197, 2006)

El régimen carboplatino-paclitaxel ha demostrado presentar respuestas objetivas en algunos pacientes con MEC y adenocarcinoma en estudios fase II, (*Anticancer Res* 20:3781, 2000) pudiendo ser utilizada en estos subtipos histológicos, pero dado el pequeño número de pacientes incluidos en dicho estudio, los resultados deben interpretarse con cautela.

Otra combinación estudiada fue cisplatino-gemcitabine la cual no mostró beneficio. (*Eur J Cancer* 2008, Nov 44(17):2542-5)

No se ha observado beneficio en términos de supervivencia en aquellos pacientes que responden a la QT comparados con los que no lo hacen. Por esta razón, la QT podría reservarse para pacientes sintomáticos o con enfermedad rápidamente progresiva en los que se requiera una respuesta rápida. Los pacientes con ACC son generalmente refractarios a la QT, por eso, en aquellos casos asintomáticos o con enfermedad indolente puede considerarse el seguimiento clínico.

Actualmente existen estudios fase II con terapias biológicas con escasa respuesta objetiva pero que han demostrado estabilización lesional:

- Imatinib fue estudiado en 16 pacientes con ACC que expresan c-kit, demostrando en 2 pacientes estabilización lesional durante 12 ciclos con buena tolerancia. (*J Clin Oncol.* 2005; 23:585-590)
- Gefitinib demostró en un estudio con 28 pacientes (19 ACC) estabilidad lesional por 13 semanas en 14 pacientes con ACC con sobreexpresión del EGFR (*J Clin Oncol.* 2005; 23 (suppl 5532).
- Trastuzumab fue estudiado en 14 pacientes HER 2 + observando respuesta parcial en un paciente con el subtipo histológico MEC (*Oral Oncol.* 2003; 39:724-727).
- Lapatinib demostró estabilidad lesional por > 6 meses en 13 pacientes con ACC en un estudio con 40 pacientes (20 ACC) (*J Clin Oncol.* 2007; 25:3978-3984)
- Sorafenib es el primer agente antiangiogénico que demostró beneficio en tasa de respuesta de un 16% (6 RP) particularmente en el subtipo histológico MEC según un estudio con 37 pacientes presentado en el ASCO Annual Meeting 2013. (*Radiotherapy & Oncology.* 2012; 103(suppl 1):S285)

# Cáncer de pulmón en la mujer

Dr. Mauricio Cuello, Dr. Pablo Millán, Dra. Clara Rodríguez, Dra. María Guerrina

En los últimos años ha ganado importancia el análisis de género en diferentes patologías, la mayoría de los estudios en cáncer de pulmón han incluido predominantemente a los hombres dado que la incidencia de esta enfermedad en la mujer era extremadamente baja. El cambio en varios patrones sociales alrededor de la revolución industrial y luego de la segunda guerra mundial tiene como uno de sus resultados que la mujer fume más, lo que viene provocando una transformación importante en la epidemiología del cáncer de pulmón.

Varios elementos, como la mayor frecuencia de cáncer de pulmón en no fumadores en la mujer que en el hombre, sugieren que el cáncer de pulmón se comporta de forma diferente en la mujer. Diversos estudios señalan que estas diferencias también se ven en los factores de riesgo, histología, pronóstico y también en los resultados del tratamiento.

## Epidemiología

En los Estados Unidos el cáncer de pulmón es el segundo en incidencia y el primero en mortalidad con casi 110.000 nuevos casos y aproximadamente 72.590 muertes en el año 2012. Esta cifra corresponde al 26% de muertes por cáncer y supera el número de muertes por cáncer de mama y colorrectal juntos<sup>1,2</sup>.

Este incremento, que se ve en prácticamente todo el mundo, se constata desde el año 1973 llegando a una fase *plateau* en 1990 y se estabilizó recién en el año 2003 en los EE.UU. Otros países desarrollados también han alcanzado una estabilización en la incidencia<sup>1</sup>.

El incremento a nivel mundial en los últimos años esta claramente vinculado al aumento del taba-

quismo en los países en vías de desarrollo, en estos países el cáncer de pulmón es el tercero en incidencia y mortalidad<sup>2,3</sup>.

En Uruguay, en el hombre ocupa el primer lugar en mortalidad y el segundo en incidencia detrás del cáncer de próstata; en la mujer oscila entre el tercer y cuarto lugar pero la tendencia es clara hacia el aumento del número de casos y la proyección para los próximos años es desalentadora: probablemente se aproximará a la mortalidad del cáncer de mama, como ha ocurrido en otras regiones.

## Tabaquismo

El tabaco es el principal factor de riesgo en la mujer, siendo la prevalencia del tabaquismo mayor en las poblaciones con menor nivel educativo y socioeconómico.

Según la OMS, el 80% de los 1000 millones de fumadores que hay en el mundo vive en países de bajos recursos y esta tendencia continúa en aumento. La incidencia y mortalidad en cáncer de pulmón refleja directamente la evolución del consumo de cigarrillos y este aumento se ha dado unos 25 años después que en hombres<sup>5</sup>.

En 1930, la mitad de los hombres en los EE.UU. fumaba mientras que el porcentaje de mujeres que lo hacía era inferior al 20%, en la segunda guerra mundial el porcentaje de mujeres fumadoras superaba el 30% y se llegó a un pico de consumo la década de 1980; actualmente, un 17,3% de las mujeres es fumadora y un 21,5% de los hombres es fumador. El diagnóstico de cáncer de pulmón aumenta mucho en mujeres mayores de 60 años y las mujeres mayores de 70 años son el grupo de mayor mortalidad, consecuencia de haber fumado durante su adolescencia y juventud,

en el pico de consumo en los EE.UU. durante las décadas de 1960 y 1970<sup>5</sup>.

Pero no es solo el tabaquismo el único factor de riesgo vinculado al cáncer de pulmón y estos factores podrían ser más importantes en la mujer<sup>6</sup>.

En Europa y EE.UU. aproximadamente el 20% de las mujeres con cáncer de pulmón y entre un 2 y 6% de los hombres nunca fumó; esta diferencia es más notoria en Asia, donde un 60 a 80% de las mujeres no es fumadora mientras el porcentaje en hombres es de aproximadamente un 15%. Esta diferencia señala que el cáncer de pulmón del no fumador, y en particular de la mujer no fumadora, tiene diferencias en sus factores de riesgo y también fisiopatológicas.

Varios trabajos publicados señalan que los no fumadores son diagnosticados más tardíamente, en estados avanzados de la enfermedad, fenómeno seguramente vinculado al umbral de sospecha en estas poblaciones, pero es una observación aún pendiente de confirmación, con una importante variabilidad geográfica y desconocida en nuestro país. Posibles explicaciones para las diferencias de género en cáncer de pulmón incluyen la exposición ambiental, factores genéticos, las diferencias hormonales y posibles agentes infecciosos como algunos virus<sup>8</sup>.

## Exposición ambiental

Los factores más conocidos son el tabaquismo pasivo, asbestos, arsénico, radón, hidrocarburos aromáticos policíclicos, cadmio, nickel, vinílicos y polvos de metales<sup>6</sup>.

El tabaquismo pasivo (SHS sigla en inglés de *second hand smoking*) fue clasificado como un carcinógeno humano en el año 1993, las mujeres y los niños son los más afectados. Las mujeres casadas con hombres que fuman tienen un 30% más de riesgo de desarrollar un cáncer de pulmón. Metabolitos urinarios de carcinógenos específicos del tabaco se pueden encontrar en la orina de fumadores pasivos: este hallazgo se vincula en forma directamente proporcional a un aumento del riesgo<sup>8</sup>.

El Radón es un gas radiactivo, producto de la degradación del uranio en suelos rocosos y se plantea un efecto carcinogénico cuando se inhala a concentraciones elevadas por periodos prolongados<sup>6,7,8</sup>.

Los productos de combustión de la biomasa en áreas mal ventiladas se han vinculado estrechamente al desarrollo del cáncer de pulmón y se ve más claro en poblaciones asiáticas y de centroamérica. La IARC, en el año 2013, clasificó la polución del aire como un carcinógeno del grupo I.

## Mutaciones somáticas

### Mutaciones del Epidermal Growth Factor Receptor (EGFR)

El EGFR está envuelto en la génesis tumoral y ligado a la proliferación, invasión y metástasis adquiriendo importancia como blanco de nuevas drogas en los últimos 10 años<sup>9,10,11</sup>. Las mutaciones de este gen tienen una frecuencia variable y claramente vinculada al origen étnico, el género, la histología del tumor y índice paquetes/año; más frecuentes en el adenocarcinoma, son predictivos de respuesta a inhibidores de tirosin kinasa. La mutación de este gen es más frecuente en asiáticos y poblaciones indoamericanas, siendo la frecuencia de la mutación en México, Colombia y Perú muy similar a la de los países asiáticos: en todos estos casos y en todas las series reportadas la mutación es más frecuente en mujeres, una vez más independientemente del estatus tabáquico<sup>12</sup>.

### Translocaciones EML4-ALK

Se describen en 3 a 11% de los adenocarcinomas, principalmente en jóvenes no fumadores, no está del todo claro si existen diferencias en lo que respecta al género, pero parece ser algo menor su frecuencia en el sexo femenino<sup>16</sup>.

### Mutaciones de HER-2

Esta mutación poco frecuente en el cáncer de pulmón se encuentra en aproximadamente el 5% de los adenocarcinomas y se presenta casi exclusivamente en la mujer, si bien en algunas series pequeñas de casos puede conferir mal pronóstico, se han observado respuestas importantes con el tratamiento con afatinib.

## Factores genéticos

La historia familiar es un factor de riesgo independiente para el desarrollo de cáncer de pulmón y este riesgo es mayor para la mujer que para el hombre.

Existen varios genes candidatos, CYP1A1 es una enzima de fase I involucrada en el metabolismo de hidrocarburos aromáticos policíclicos del humo del tabaco activando procarcinógenos. Su sobreexpresión lleva a un aumento de la formación de aductos de ADN, lo cual representa un paso muy temprano en la carcinogénesis: este fenómeno ha sido demostrado en el cáncer de pulmón en la mujer inde-

pendientemente del nivel de consumo de cigarrillos.

Otro gen propuesto es el de la glutatión transferasa S M1, responsable de procesos de detoxificación de reactivos intermedios de muchos carcinógenos<sup>13,14,15</sup>. El 40 a 60% de la población tiene una pérdida de GSTM1: esta ausencia se asocia con un aumento del riesgo únicamente en la mujer y se acentúa en presencia de la sobreexpresión de CYP1A1. Es sabido que mujeres jóvenes con cáncer de pulmón tiene un deterioro de los mecanismos de reparación del ADN, que es mayor en aquellas con historia familiar. Otros genes candidatos son: XRCC1, OGG1, ERCC1, ERCC2, XPA, XRCC3 y los genes MHL1 y MSH2. El receptor del péptido liberador de gastrina se localiza en el cromosoma X y escapa a la inactivación X en la mujer. Esto lleva a proliferación de células bronquiales, y la sobre-expresión ha sido ligada al tabaquismo y el desarrollo del cáncer de pulmón. Las mujeres fumadoras con cáncer de pulmón tienen mayor expresión, seguida por las mujeres no fumadoras<sup>16</sup>.

Con la llegada de la secuenciación masiva se han identificado alteraciones en la línea germinal que se encuentran sobre-representadas en la población con cáncer de pulmón y diversos polimorfismos han sido asociados a esta enfermedad en poblaciones europeas y asiáticas.

### Factores hormonales

Los receptores de estrógeno se expresan en el adenocarcinoma cáncer de pulmón tanto en el hombre como en la mujer, siendo el haplotipo  $\beta$  el más común. *In vitro* los estrógenos promueven el crecimiento de células pulmonares sanas y tumorales, y los antiestrógenos suprimen el crecimiento tumoral, lo que sugiere un rol en la tumorigénesis. Polimorfismos en la vía de metabolización de los estrógenos se han asociado a una mayor frecuencia de mutaciones en el EGFR, lo que indica una posible interacción entre estas vías<sup>17</sup>.

### Factores virales

Diversos trabajos plantean que factores virales podrían estar involucrados como consecuencia del hallazgo de secuencias virales en el ADN tumoral y dentro de estos, el HPV es el principal sospechoso. La frecuencia con la que se detecta es muy variable y depende de la región geográfica donde se estudie, En Europa la frecuencia es de 3 a 7%, en los

EE.UU. es menor mientras que en Asia y Latinoamérica se han registrado estudios donde la infección por HPV se determina en un 25% de los casos. Un estudio reciente, presentado en el congreso mundial de cáncer de pulmón en Sydney por nuestro grupo, analizando pacientes colombianos con cáncer de pulmón describe una asociación del HPV y las mutaciones del EGFR; es necesario un estudio de mayor envergadura y con carácter prospectivo. Las vías de llegada del HPV al pulmón que se plantean son dos: una vía hematógica y una vía asociada a la infección del tracto aerodigestivo superior como consecuencia de la práctica de sexo oral; esto no está bien dilucidado y no existen estudios que asocien el cáncer de pulmón a algún comportamiento sexual en particular. La definición del verdadero rol del HPV en el cáncer de pulmón en poblaciones con alto porcentaje de infección es un desafío que aún no tiene respuesta<sup>18</sup>.

### Respuesta al tratamiento

Las mujeres presentan una mejor supervivencia global en cáncer de pulmón independientemente del estadio, la histología y el estatus tabáquico, y esto se mantiene aun cuando se ajusta según expectativa de vida específica de género. Las mujeres no fumadoras se asocian a una mejor supervivencia y posiblemente una mejor respuesta al tratamiento. Seguramente estos resultados se explican por las diferencias vistas en las características moleculares que se describieron, pero en las mujeres mayores estas observaciones pueden ser consecuencia de un número menor de comorbilidades con respecto a los hombres.

Otro factor que explique estas diferencias puede ser consecuencia de la menor capacidad de reparación del ADN vista en la mujer, lo que podría aumentar el porcentaje de respondedores a la quimioterapia en el género femenino<sup>19</sup>.

### Perspectivas

Por lo expuesto, y en vistas al comportamiento epidemiológico que esperamos para el cáncer de pulmón en nuestro país, es imprescindible una política de género dirigida específicamente al cáncer de pulmón en la mujer.

Son necesarios nuevos estudios que permitan una clara definición epidemiológica de nuestras poblaciones así como desde el punto de vista molecular para definir estrategias de salud pública dirigidas

a intentar quebrar la evolución de esta pandemia. Es importante generar estudios prospectivos epidemiológicos que profundicen en la investigación de otros factores más allá del tabaquismo y dirigidas a la realidad de nuestro país.

## Bibliografía

1. Siegel R, Naishadham D, Jemal A. Cancer statistics 2012. *Ca Cancer J Clin*. 2012;62:10-29.
2. Egleston BL, Meireles SI, Flieder DB, et al. Population-based trends in lung cancer incidence in women. *Semin Oncol*. 2009;36:506-515.
3. Kligerman S, White C. Epidemiology of lung cancer in women: risk factors, survival, and screening. *AJR*. 2011;196:287-295.
4. Marshall AL, Christiani DC. Genetic susceptibility to lung cancer - light at the end of the tunnel? *Carcinogenesis*. 2013;34:487-502.
5. Paulus JK, Christiani DC. *Women and Health*. 2. Waltham, MA: Academic Press; 2012. Environmental exposures and cancer; pp. 641-677.
6. [www.cdc.gov/tobacco/data\\_statistics/fact\\_sheets/adult\\_data/cig\\_smoking/](http://www.cdc.gov/tobacco/data_statistics/fact_sheets/adult_data/cig_smoking/)
7. Thun MJ, Carter BD, Feskanich D, et al. 50-year trends in smoking related mortality in the United States. *NEJM*. 2013;368:351-364.
8. Thomas L, Doyle LA, Edelman MJ. Lung cancer in women: emerging differences in epidemiology, biology, and therapy. *Chest*. 2005;128:370-381.
9. Bethune G, Bethune D, Ridgway N, et al. Epidermal growth factor receptor (EGFR) in lung cancer: an overview and update. *J Thorac Dis*. 2010;2:48-51.
10. Hsieh R, Lim KH, Kuo HT, et al. Female sex and bronchioloalveolar pathologic subtype predict EGFR mutations in non-small cell lung cancer. *Chest*. 2005;128:317-321.
11. Van Dyke AL, Cote ML, Prysak GM, et al. COX 2/EGFR expression and survival among women with adenocarcinoma of the lung. *Carcinogenesis*. 2008;29:1781-1787.
12. Berardi R, Verdecchi L, Di Pietro Paolo M, et al. Women and lung cancer: clinical and molecular profiling as a determinate for treatment decisions: a literature review. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2009;69:223-236.
13. Timofeeva MN, Hung RJ, Rafnar T, et al. Influence of common genetic variation on lung cancer risk: meta-analysis of 14,900 cases and 24,485 controls. *Hum Mol Genet*. 2012;21:4980-4995.
14. Li Y, Sheu CC, Ye Y, et al. Genetic variants and risk of lung cancer in never smokers: a genome-wide association study. *Lancet Oncol*. 2010;11:321-330.
15. Huang YT, Heist RS, Chirieac LR, et al. Genome-Wide Analysis of Survival in Early-Stage Non-Small-Cell Lung Cancer. *J Clin Oncol*. 2009;27:2660-2667.
16. Toh C, Ahmad B, Soong R, et al. Correlation between epidermal growth factor receptor mutations and expression of female hormone receptors in east-Asian lung adenocarcinomas. *J Thorac Oncol*. 2010;5:17-22.
17. Heiss G, Wallace R, Anderson GL, et al. Health risks and benefits 3 years after stopping randomized treatment with estrogen and progestin. *JAMA*. 2008;299:1036-1045.
18. Li Y, Tsai YC, Chen YC, et al. Human papilloma virus and female lung adenocarcinoma. *Semin Oncol*. 2009;36:542-552.
19. Nakamura H, Ando K, Shinmyo T, et al. Female gender is an independent prognostic factor in non-small-cell lung cancer: a meta-analysis. *Ann Thorac Cardiovasc Surg*. 2011;17:469-480.

# 13º Congreso Uruguayo de Oncología 8ª Jornada de Enfermería Oncológica Encuentro Regional de Oncólogos del Sur - FLASCA

20 al 22 de Noviembre de 2014  
LATU · Montevideo - Uruguay



## Invitados Extranjeros:

Dr. Carlos Barrios (Brasil)  
Dr. Stéphane Culine (Francia)  
Dr. Arkadiusz Dudek (USA)  
Dr. Axel Grothey (USA)  
Dr. Clifford Hudis (USA)  
Dr. Luis Muscolo (Argentina)  
Dra. Isabelle Romieu (Francia)  
Dra. Helene Sancho-Garnier (Francia)  
Dr. Roberto Zanetti (Italia)

## Temas Oficiales:

- › Nutrición y cáncer
- › Cáncer de mama
- › Génito - Urinario
- › Sarcomas
- › Cáncer colorrectal
- › Cáncer de pulmón



Secretaría Administrativa: Atenea Eventos srl  
Av. 8 de Octubre 2254 of. 405 · Montevideo - Uruguay  
Telefax: ++598 2 4005444  
E-mail: oncologia2014@atenea.com.uy  
Web: www.atenea.com.uy



# Abordaje contemporáneo del cáncer de próstata de alto riesgo

Dr. Rodrigo Melogno<sup>1</sup>, Dr. Levin Martínez<sup>2</sup>, Prof. Dr. Roberto Puente<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Asistente de Clínica Urológica. <sup>2</sup> Prof. Agdo. Clínica Urológica C <sup>3</sup> Prof. Cátedra de Urología, Facultad de Medicina, UdelaR

*El objetivo final para el mejor manejo del CaP de alto riesgo es intensificar el tratamiento acorde a la agresividad de la enfermedad y la expectativa de vida del enfermo. Individualizar la terapéutica y reducir los efectos potenciales del tratamiento excesivo o insuficiente son fundamentales.*

## Epidemiología del cáncer de próstata

La prevalencia de cáncer de próstata (CaP) es alta y se incrementa con la edad. Es el cáncer no cutáneo de mayor incidencia en los hombres estadounidenses, con una estimación de 241.740 nuevos casos diagnosticados en 2012, con 28.170 muertes relacionadas ese mismo año<sup>1</sup>.

La Sociedad Americana de Cáncer estima que uno de cada seis hombres estadounidenses será diagnosticado con CaP durante su vida, y uno cada 36 morirá de la enfermedad. Es la segunda causa de muerte masculina relacionada con cáncer, sólo después del cáncer de pulmón, lo que representa 10% de todas las muertes por cáncer en los hombres de ese país<sup>2</sup>.

En Uruguay, las últimas cifras publicadas a 2008 muestran tasas de incidencia de 59.74/100.000 habitantes y de mortalidad de 22.13/100.000<sup>3</sup>.

## CaP en la era de PSA

En 1989, Stamey et al. mostraron por primera vez que los niveles de antígeno prostático específico (PSA) previo al tratamiento se correlacionaban con la extensión de la enfermedad en pacientes no tratados, y con la tasa de recaída bioquímica (RBQ) y clínica después de la radioterapia (RT) y la prostatectomía radical (PR)<sup>4-6</sup>.

El rol de la detección sistemática de PSA y su impacto en la disminución de la mortalidad por CaP está sujeto a un continuo debate. El análisis a 9 años del *European Randomised Study of Screening for Prostate Cancer* (ERSPC)<sup>7</sup> mostró una disminución de la mortalidad de aproximadamente un 31%, lo cual es avalado por el estudio sueco a 11 años de la Universidad de Göteborg<sup>94</sup> (*International Standard Randomised Controlled Trial* ISRCTN54449243). Sin embargo, el estudio sobre la *US-based Prostate, Lung, Colorectal, and Ovarian Cancer* (PLCO), con un seguimiento de hasta 13 años, si bien demostró un aumento en la tasa de detección de la enfermedad, no logró demostrar una disminución significativa de la mortalidad por CaP por el *screening* con PSA<sup>95</sup>.

Zagars et al.<sup>8,9</sup> mostraron los impactos independientes de estadio T, *score* de Gleason (SG) y PSA, con los resultados en hombres tratados con RT. Casi diez años después, en 1998, la combinación de PSA preoperatorio, el estadio clínico y el SG de la biopsia fueron utilizados para definir tres grupos de riesgo en CaP: bajo, intermedio y alto riesgo, siendo este último el que nos ocupará en este trabajo<sup>10</sup>. ¿A qué se refiere este riesgo? Justamente, al riesgo de recaída y progresión de la enfermedad posterior al tratamiento.

## Inclusión de pacientes en el grupo de alto riesgo – Un problema aún no resuelto

D'Amico et al. definen al CaP de alto riesgo ante un valor de PSA >20 ng/ml, SG 8-10 en la biopsia y/o estadio clínico  $\geq$ T2c. La *American Urological Association* (AUA) adoptó dicho *score*<sup>11</sup> mientras en Europa se le critica que el papel de la etapa clínica es controvertido, existiendo importante variabili-

dad inter-observador<sup>12</sup>. Siendo el CaP una enfermedad heterogénea con historia natural inconsistente, D'Amico es la clasificación más utilizada pero adolece de incluir un grupo muy heterogéneo<sup>13</sup>.

La definición de enfermedad de alto riesgo con el apoyo de la *European Association of Urology* (EAU), así como la *National Comprehensive Cancer Network* (NCCN)<sup>14</sup> incluye un valor de PSA >20 ng/ml, biopsia con SG 8-10 y/o estadio clínico  $\geq$ T3a. El *Radiation Therapy Oncology Group* (RTOG)<sup>15, 16</sup> también describió un sistema de clasificación para predecir sobrevida global y sobrevida cáncer específica (SCE). Su esquema de estratificación para el alto riesgo consiste en:

- PSA 20-100 ng/ml, GS biopsia  $\geq$ 7, y cualquier estadio T clínico;
- PSA < 100 ng/ml, GS 8-10, estadio clínico  $\geq$ T2c.

Otra definición de alto riesgo de CaP fue reportado por Cooperberg et al.<sup>17</sup> utilizando el *score CAPRA* (*Cancer of the Prostate Risk Assessment*). Las puntuación de CAPRA combina edad, valor del PSA, estadio clínico, SG en la biopsia y el porcentaje de biopsias positivas (> 33% de biopsias positivas para CaP); una puntuación de 6-10 representa enfermedad de alto riesgo. Con este criterio, un reciente informe reveló que 26% de los hombres > 75 años se presentó enfermedad de alto riesgo<sup>18</sup>.

Este problema de múltiples definiciones no tiene aún respuesta. En estudios de reportes de resultados existe controversia entre aquellos que revelan que pacientes tratados con PR, con o sin tratamiento adyuvante, logran una sobrevida sin RBQ que no varía sustancialmente dependiendo de la definición analizada<sup>32</sup>, hasta otros que muestran heterogeneidad significativa en los resultados tras PR<sup>33</sup>.

Parámetros secundarios tales como la extensión del cáncer en el core de biopsia, velocidad de aumento de PSA > 2 ng/ml/año, duplicación de PSA, entre otros, se han propuesto para mejorar la estratificación del riesgo<sup>19</sup> pero desafortunadamente, son parámetros que no se recopilan de forma rutinaria durante la práctica, y por lo tanto el valor clínico adicional sigue siendo incierto.

### ¿Qué obtenemos de los estudios observacionales de prevalencia?

La mayoría de los pacientes diagnosticados con CaP tienen una enfermedad de bajo grado, tumores relativamente indolentes que es poco probable que progresen o exijan tratamiento. Esto ha dado lugar a la creciente preocupación por el exceso de diagnósti-

co y posterior exceso de tratamiento en CaP<sup>20</sup>. La Preventive Services Task Force de Estados Unidos (USPSTF) publicó una recomendación general en contra de la detección de CaP, concluyendo que el riesgo de detección supera los beneficios<sup>21</sup>.

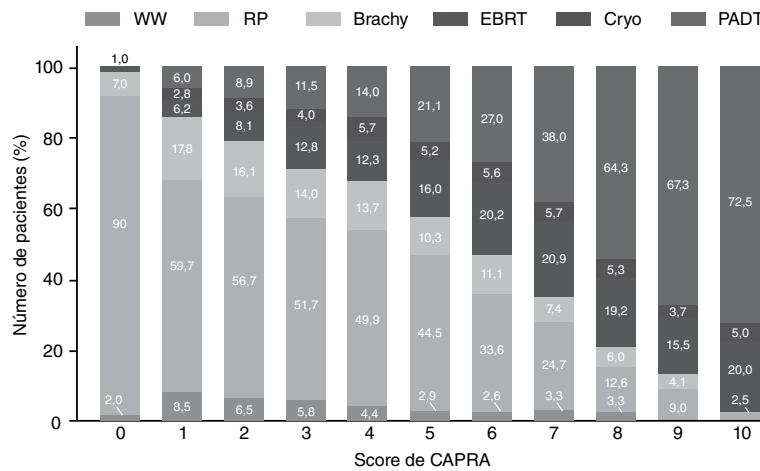
En un trabajo de Cooperberg et al. siendo una enfermedad de alta prevalencia, de lenta progresión en la mayoría de los casos, en la era de PSA la detección de CaP de alto riesgo se ha reducido un 20-30%. A su vez ha aumentado el diagnóstico de CaP de bajo riesgo ( $p < 0,01$ ). SG sobre PSA o estadio clínico, explican la asignación a alto riesgo en los últimos años del análisis. Destaca que pacientes clasificados como alto riesgo sólo por estadio clínico T2c tienen menos RBQ que el resto de los alto riesgo, e incluso que los de riesgo intermedio<sup>22</sup>. A su vez, en un estudio sobre el registro *Surveillance, Epidemiology and End Results* (SEER) desde 1999 hasta 2006, se observa que 80% de los casos se presenta con enfermedad localizada, 12% tiene enfermedad regional, 4% metástasis a distancia<sup>23</sup>. En un trabajo similar del *European Randomized Study of Screening for Prostate Cancer* (ERSPC) la incidencia de pacientes con Gleason 8 es 10,6% en el grupo sin *screening* vs. 6,1%, la incidencia de enfermedad en estadio  $\geq$  T3 es 15,7% en el grupo sin *screening* frente al 8,6%<sup>24</sup>, elementos que a nuestra opinión aún justifican una política medida de *screening* y para lo cual la AUA lanzó nuevas recomendaciones en 2013<sup>25</sup>. Esto busca justamente no perder aquellos pacientes con riesgo de progresión y sopesa el riesgo del sobretratamiento.

### Encare del paciente de alto riesgo

Así, en el otro extremo de la alta prevalencia de enfermedad indolente con bajo riesgo de progresión<sup>26,27</sup> el grupo de pacientes con enfermedad de alto riesgo presenta una mortalidad considerable a pesar del tratamiento óptimo. Estudios recientes indican que el CaP de alto riesgo se diagnostica en 13-19% de los pacientes tratados con PR o RTe<sup>30, 31</sup> y se ha estimado una mortalidad de 14,2% después de la PR y el 14,3% después de la RT externa (RTe)<sup>28</sup>. Por lo tanto, se perfilan como una población de enfermos que se enfrentan al mayor riesgo de fracaso al tratamiento, progresión de la enfermedad, y mortalidad cáncer específica<sup>29, 34</sup> en riesgo de infratratamiento, que justifican su individualización y abordaje terapéutico.

Una interesante revisión de Cooperberg et al.<sup>35</sup> sobre el registro CaPSURE que reúne información de 36 centros clínicos (Fig. 1), logra concluir

FIGURA 1. Tomado de Cooperberg MR et al. Journal of clinical oncology 2010



que sobre 11892 casos estratificados por D'Amico y score CAPRA, asistimos actualmente a un sobretreatmento de los tumores de bajo riesgo y a un infratreatmento de los pacientes con cáncer de alto riesgo. La primera tendencia parece estar mejorando con el tiempo, mientras que la segunda está empeorando. La modalidad de tratamiento varía con la edad, comorbilidad y situación socioeconómica. Destacan sin embargo, que los patrones de tratamiento varían notablemente entre los distintos centros clínicos, y esta variación no se explica por la variabilidad de casos o factores de riesgo del paciente. El centro médico de tratamiento explica una proporción de esta variación que va desde el 13% para la monoterapia de privación de andrógenos al 74% para la crioblación. Esto no se justifica por la evidencia disponible y debería ser un punto de reflexión de la práctica uro-oncológica.

### Estableciendo el rol de la Cirugía en el CaP de alto riesgo

En la era de PSA con 90% de los CaP diagnosticados en estadio localizado, la PR es el tratamiento de elegido en 30% de los casos nuevos en EEUU<sup>36</sup>. Un trabajo de Ward et al. mostró que 15-35% de los pacientes operados serán clasificados como CaP de alto riesgo en la patología, mientras se detecta enfermedad extraprostática en 38-52% de los especímenes de PR<sup>37</sup>. A su vez, se ha referido a la cirugía en CaP estadio clínico T3 como desalentadora, tanto por el mayor riesgo de márgenes positivos (MP) como por el riesgo incrementado de RBQ o metástasis a distancia. De hecho, a comienzos del 2000 só-

lo 6% de los pacientes con CaP de alto riesgo se trataban con PR<sup>38</sup>.

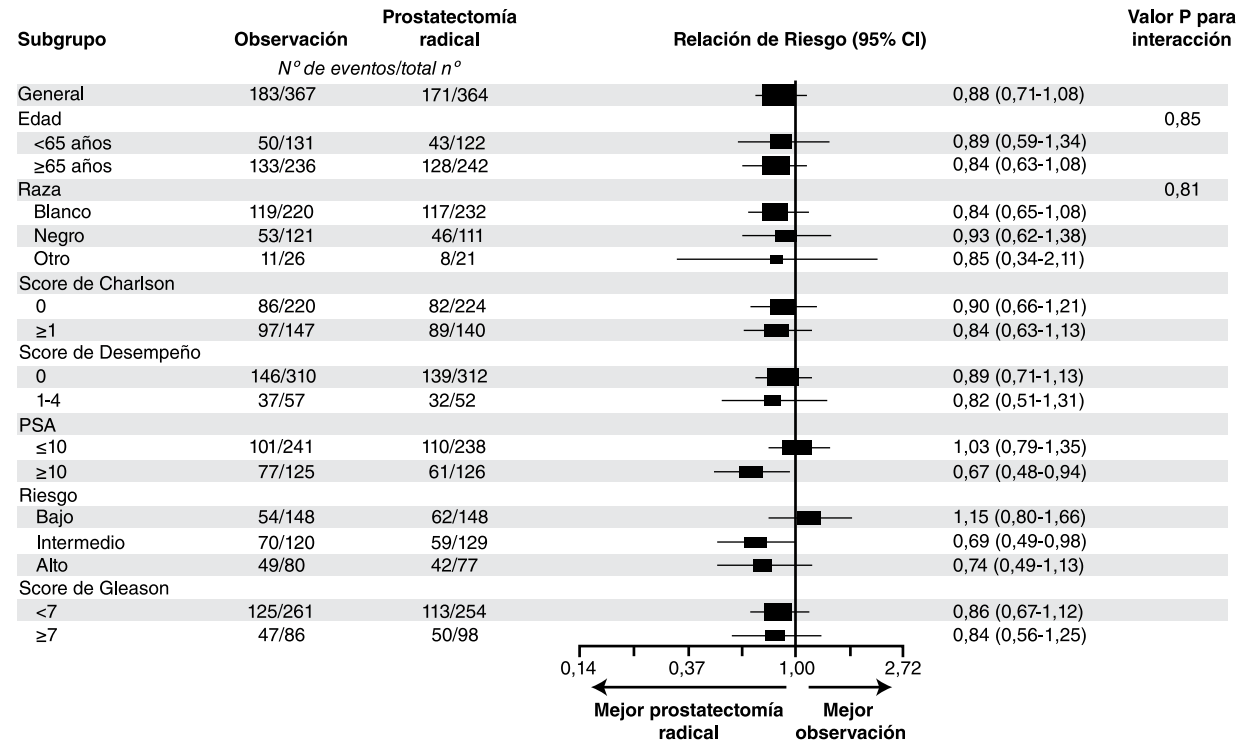
Las guías clínicas de la AUA y la EAU postulan a la PR más linfadenectomía pélvica extendida como una opción reservada para casos seleccionados: tumor no fijo a la pared de la pelvis, sin sospecha de invasión del esfínter uretral<sup>39</sup>. La resección de enfermedad micrometastásica tiene valor estadificador y terapéutico, y finalmente se le asigna un nivel de evidencia 3. En tanto, los planes de RT con hormonoterapia (HT) neo y adyuvante muestran evidencia de nivel 1b y 2a. Esto se basa en estudios aleatorizados llevados a cabo por D'Amico et al. donde confirmaban el beneficio de la RT+HT respecto a controles sin tratamiento o versus HT sola. No hay datos aleatorios que sugieran que la PR es mejor que otras modalidades terapéuticas y esto explica su grado de recomendación, mientras que tampoco existen trabajos publicados que demuestren beneficio de la RT+HT respecto a la cirugía<sup>40</sup>.

Sólo un ensayo controlado aleatorio reciente examina la eficacia comparativa de diferentes modalidades de tratamiento, el estudio ProtecT<sup>41</sup> cuyos resultados no estarán disponibles hasta pasados los próximos dos años.

Sí se han realizado grandes trabajos observacionales de PR respecto a observación. En un estudio sobre la base de datos PIVOT llevado adelante por Wilt et al. (Fig. 2), habiendo concluido que la PR no variaba sustancialmente la mortalidad respecto al tratamiento, lo cual podría ser motivo de un análisis por separado, si pudieron detectar que la MCE y por todas las causas o mortalidad global (MG), era menor en los pacientes tratados para el subgrupo de CaP con PSA >10 ng/ml y para los subgrupos de

FIGURA 2. Tomado de Wilt et al. PIVOT Trial, Journal of the National Cancer Institute 2012.

**A Muerte por cualquier causa**



alto riesgo y probablemente riesgo intermedio, con una reducción absoluta de 10.5% en mortalidad global (HR 0.71; 95% CI, 0.54 a 0.92; P = 0.01)<sup>42</sup>.

En el trabajo de Vickers et al. sobre el registro del Scandinavian Prostate Cancer Group, existe un inequívoco beneficio de la PR respecto a la observación en los pacientes de alto riesgo. Este beneficio abarca tanto sobrevida global como sobrevida libre de metástasis, siendo claramente mayor para pacientes más jóvenes<sup>43</sup>. Esto es avalado en un interesante trabajo de Abdollah et al. en un modelo de estudio para valorar PR versus vigilancia activa en CaP en sus variantes de riesgo, junto a edad y comorbilidad por índice de Charlson. Utilizando el registro SEER sobre 44.000 pacientes, concluyen que la PR beneficia a los pacientes con CaP de alto riesgo tanto en los scores de MG como MCE y su efecto puede atenuarse pero se mantiene al ajustarlo por edad y comorbilidad<sup>44</sup>.

**Desafío. Cómo interpretar resultados en pacientes de alto riesgo**

Yossepowitch et al. realizaron un estudio muy interesante en dos fases, definiendo ocho criterios para identificar a los pacientes con CaP de alto riesgo y

posteriormente evaluar el resultado oncológico y el riesgo de progresión metastásica<sup>45, 46</sup>. Estos trabajos encaran la heterogeneidad de criterios para el diagnóstico de alto riesgo y las limitaciones al momento de sacar conclusiones. El primer estudio incluyó 4.708 pacientes tratados sólo con PR y que abarcó 3-38% de la población de estudio según las definiciones disponibles. La proporción de pacientes con extensión extracapsular, invasión de la vesícula seminal y ganglios positivos (N+) variaron de 35 a 71%, 10 a 33% y 7 al 23%, respectivamente. En esta cohorte, el estudio patológico reveló que 22 a 63% tenían enfermedad órgano-confinada donde la cirugía sola podría ser curativa. Por otro lado, en los pacientes de alto riesgo en general había un 1,8 a 4,8 veces mayor riesgo de RBQ. La sobrevida sin RBQ a 5 años después de la PR varió de 49 a 80%. En la segunda fase, sobre 5.960 hombres sometidos a PR, la proporción de pacientes de alto riesgo era comparable a la del estudio anterior. Los autores informaron que cada criterio de alto riesgo individual se asoció con un mayor riesgo de terapia adyuvante (HR 1.3 a 5.2, p <0.05) y progresión metastásica (HR 2.1 a 6.9, p <0.05). Sin embargo, dependiendo de la definición, la probabilidad de no requerir tratamiento adicional a 10 años después de la cirugía varió de 35 a 76%. La MCE a 10 años en CaP de alto riesgo va

rió de 3 a 11% (HR 3.2 a 10.4,  $p < 0,0005$ ). Estos trabajos demuestran que los CaP de alto riesgo no son una población homogénea, cerca de 50% de estos tumores estarán sobre-estadificados y muchos cánceres son órgano-confinados donde la PR puede ser curativa. Evita tratamientos adyuvantes, o dicho de otra forma individualiza su indicación, pero definitivamente abre un camino a la firme indicación de cirugía en este subgrupo.

Donohue et al. analizaron una muestra de 5662 pacientes con SG 8-10 tratados sólo con PR. Estimaron una sobrevida sin RBQ de 39% para este grupo. Lo destacable de este trabajo es que en la AP de la pieza de prostatectomía 45% de los pacientes tenía realmente un SG 7 o menor, y este subgrupo de enfermos logró una sobrevida sin RBQ de 56%. En un subanálisis, el estadio clínico T1c vs. cT3 fueron factores independientes de sobre-estadificación en la biopsia, no así el PSA, el número de cores en la biopsia ni el porcentaje de tumor en los cores. En definitiva podemos concluir que hasta 50% de los pacientes de alto riesgo puede estar sobre-estadificado, no siendo por tanto una población homogénea de mal pronóstico y pueden beneficiarse más de la PR como tratamiento primario<sup>47</sup>.

De hecho, en una revisión de Briganti et al. casi el 40% de los pacientes estratificados como alto riesgo, tiene enfermedad órgano confinada (OC) en la PR, y estos hombres experimentan una excelente supervivencia a largo plazo evitando la exposición a terapia hormonal<sup>48</sup>.

En resumen, la PR permite una definición precisa del CaP logrando una planificación individualizada del tratamiento adyuvante, ajustada al riesgo. Estos hallazgos están sustentados por el trabajo de Eggener et al. que revela que un patrón de Gleason 4-5 o invasión de vesículas seminales son predictores independientes de MCE<sup>49</sup> signando la indicación de adyuvancia.

## Impulsos institucionales en el abordaje del alto riesgo

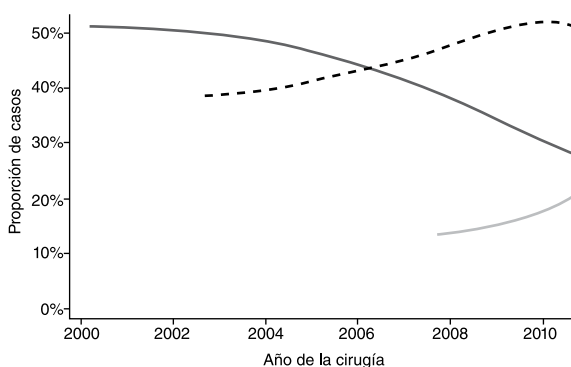
Impulsos de grandes centros de tratamiento, tanto en Europa como EE.UU., están promoviendo un tratamiento agresivo de la enfermedad de alto riesgo junto con una moderación del tratamiento en el bajo riesgo llevando a una inversión en los informes patológicos de las piezas de prostatectomía. Así destacamos el informe epidemiológico de Budaüs et al. sobre la experiencia en los últimos 10 años en un centro terciario de Hamburgo. Se reconoce que el

uso generalizado de la prueba de PSA resultó en una migración hacia la etapa de CaP órgano-confinado al momento del diagnóstico, durante las últimas décadas. Sin embargo, en su estudio de una cohorte 8916 pacientes, demuestra como la proporción de pacientes con tumores no órgano-confinados después de la PR ha aumentado. Explica que estos resultados están relacionados con la introducción de nuevas opciones de tratamiento/VA para los pacientes con CaP de bajo riesgo en los últimos años, junto a la creciente adopción de la PR para tumores localmente avanzados dentro de un tratamiento multimodal<sup>50</sup>.

En un estudio referido a la población de pacientes tratados en el Centro de Cáncer Memorial Sloan-Kettering, los casos de VA aumentaron de <20 por año entre 2000-2004 a >100 por año entre 2007-2009. La proporción quirúrgica con tumores SG 6 disminuyó con el tiempo (OR/año 0,87,  $p < 0,0005$ ), mientras aumentó el reporte de estadios patológicos mayores y el aumento de la puntuación de Gleason ( $p < 0,0005$ ) patológico (fig. 3). Concluyen en un cambio inverso de pacientes sometidos a PR desde el año 2000 a pesar de la introducción y la rápida proliferación de técnicas mínimamente invasivas, y que estos hallazgos pueden deberse a un mayor uso de la VA en pacientes de bajo riesgo y el enfoque agresivo de tratamiento de la enfermedad de alto riesgo<sup>51</sup>.

Finalmente citamos la experiencia de la Mayo Clinic revisada en un trabajo de de Boorjian et al.<sup>52</sup>. En la experiencia de este centro, 78% de los pacientes de alto riesgo requiere una forma secundaria de terapia sea RT, HT o ambas. Con este enfoque la sobrevida libre de RBQ a 5, 10 y 15 años para pacientes pT3 fue 95%, 90% y 79%, respectivamente. Refieren una sobrevida libre de recaída local de 84% en alto riesgo, habiéndose demostrado que la recidi-

FIGURA 3. Tomado de Silberstein et al. Cancer 2011



va post-RT es un fuerte predictor de metástasis. Pacientes con N+ reciben HT inmediata con SCE de 75% comparado con 58% de los que no la reciben. Remarcan en su trabajo, que 27% de estadios cT3 de una investigación previa en la Mayo Clinic tuvieron enfermedad órgano-confinada. A su vez, 54,3% del grupo de alto riesgo de la serie del autor resultaron pT2. Por tanto, nuevamente se remarca la sobre-estadificación como evento frecuente. Concluyen en el valor de un abordaje quirúrgico agresivo para pacientes con CaP de alto riesgo, como forma de obtener una estadificación patológica precisa, lograr un control local durable, y junto a un enfoque multimodal obtener alta SCE a largo plazo.

**RACIONALIDAD DE LA PR COMO TRATAMIENTO PRIMARIO EN CAP DE ALTO RIESGO<sup>53</sup>**

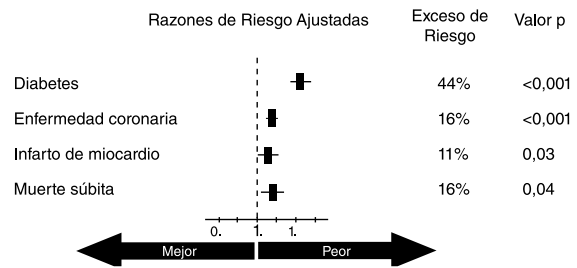
Excelente sobrevida global y sobrevida cáncer específica (SCE) a 5, 10 y 15 años.
Estas tasas superan las series de radioterapia sola y no son diferentes de RT+HT.
Casi el 50% de los pacientes son sobre-estadificados.
Evitar la toxicidad temprana y tardía de la RT, y la tasa no conocida con certeza de segundas neoplasias.
Control local óptimo, evitando los STUI y complicaciones tardías de la progresión local.
Correcta estadificación clínico-patológica de la enfermedad después de la PR.
Optimizar la indicación de RT adyuvante de rescate pudiendo obviar la necesidad de HT o posponer su uso.

**La PR ¿puede evitar morbilidad?**

El riesgo de la RT y HT es un capítulo de relevancia en este análisis. Una revisión de Bostrom y Solloway demostró que los pacientes que reciben RT se encuentran en un mayor riesgo de segundas neoplasias. Esto afecta fundamentalmente a pacientes jóvenes, 1 de cada 70 si sobrevive más de 10 años, siendo los fumadores una población de especial riesgo. Los lugares afectados son principalmente recto y vejiga. El estudio sólo incluye RT externa, no se estudió el efecto de la braquiterapia y se advierte que los regímenes de RT de intensidad modulada podrían aumentar este riesgo<sup>54</sup>. Asimismo la evidencia de varios ensayos aleatorios apoya la adición de HT al esquema de RT<sup>55</sup>. Por el contrario, la HT no mejora los resultados de la PR o braquiterapia y puede afectar negativamente la calidad de vida después del tratamiento<sup>56</sup>.

Saylor et al. publicaron una revisión sobre las complicaciones metabólicas de la HT (fig. 4). Advierten que la terapia de privación de andrógenos aumenta los índices de obesidad, disminuye la sensi-

FIGURA 4. Tomado de Saylor et al., Journal of Urology 2013



bilidad a la insulina y altera negativamente el perfil de lípidos. Puede estar asociado con una mayor incidencia de diabetes y enfermedad cardiovascular.

Por tanto concluyen que los beneficios de la terapia de privación de andrógenos deben sopesarse frente a estos y otros daños potenciales<sup>57, 58</sup>.

En este sentido, analizamos un reciente trabajo de Jespersen et al. sobre una cohorte de más de 30.000 pacientes tratados por CaP, de los cuales más de 13.000 recibieron HT y fueron seguidos durante una media de 3,3 años. Se encontró que los pacientes tratados con terapia hormonal médica tenían un mayor riesgo de infarto de miocardio y accidente cerebrovascular HR 1,31 (IC 95%, 1,16 a 1,49) y 1,19 (IC 95%, 1,06-1,35), respectivamente, en comparación con los pacientes que no recibieron HT. Se destaca de este trabajo que no se encontró un mayor riesgo después de la orquiectomía<sup>59</sup>.

A su vez, la HT puede causar una reducción de la densidad mineral ósea y pérdida de masa muscular, que pone a estos pacientes en un riesgo incrementado de fracturas<sup>60</sup>.

Anemia, disminución de la libido, disfunción eréctil, síntomas vasomotores, déficits cognitivos, reducción del tamaño del pene/testículos, cambios en el cabello, enfermedad periodontal, ginecomastia, son otros de los efectos adversos de la privación androgénica<sup>61</sup>.

**PR versus RT+HT – Resultados oncológicos**

Uno de los trabajos pioneros de D’Amico et al. para validar su estratificación de riesgo en CaP puso de manifiesto como la MG y MCE era menor en los pacientes tratados con PR respecto a los tratados con RT, aunque con poblaciones no comparables y características de peor pronóstico en los pacientes del brazo de RT. De todas formas, sustentaba el rol de la PR en los pacientes con todas las características de alto riesgo de su clasificación<sup>28</sup>.

La comparación prospectiva del tratamiento quirúrgico y la RT es extremadamente difícil. Se definen diferentes nadires de PSA y es difícil extrapolar los elementos clínicos que ponen al paciente en el grupo de alto riesgo, de los elementos patológicos informados en la pieza de prostatectomía. Por tanto serán poblaciones difícilmente comparables<sup>62</sup>.

Igualmente se han realizado revisiones observacionales comparativas entre PR versus HT+RT las cuales han demostrado resultados por demás interesantes. Una publicación de 2011 mostró que la sobrevida libre RBQ en CaP de alto riesgo fue mayor en pacientes tratados con HT+RT respecto a pacientes tratados con PR o RT sola, pero esta diferencia no fue significativa con una  $p=0.24$ . Sin embargo, cuando se evaluó SCE, la misma fue mayor en los pacientes tratados con PR sobre las otras modalidades, con una diferencia de mayor significación  $p=0.06$ . Ahora, al valorar la sobrevida global, ésta sí favoreció a la cirugía en forma significativa con  $p<0.001$ . Concluyen que la PR provee un control de la enfermedad similar a la RT+HT, sin embargo la sobrevida global se favorece por el abordaje quirúrgico. Se requiere más investigación para evaluar el impacto del tratamiento sobre la mortalidad no ligada a lo oncológico, como los eventos cardiovasculares, y sobre la calidad de vida<sup>63</sup>.

Una amplia serie retrospectiva de pacientes con CaP cT1 - T3b tratados con PR o RT fue analizada por Zelefsky et al. en un centro terciario de referencia. La PR se realizó por técnica abierta, incluyendo linfadenectomía extendida bilateral. La RT se realizó por IMRT, con aplicación de 81 a 86,4 Gy en la próstata, sin incluir ganglios pélvicos y se combinó con HT a corto plazo independiente del riesgo. No se realizó HT a largo plazo. Los resultados mostraron una probabilidad a 8 años de ausencia de progresión metastásica de 97% para el brazo de PR y 93% para el brazo de RT<sup>64</sup>. Con un curso más largo de HT y el uso de refuerzos de braquiterapia para lograr mayor grado de escalada de dosis, es probable que los resultados de la RT se pudieran equiparar más a la cirugía. De todos modos, una crítica al trabajo fue la latencia hasta la terapia de rescate ante fracaso bioquímico. Fue de 13 meses posterior a cirugía y 69 meses posterior a IMRT.

Recientemente, D'Amico publicó un análisis que apoya la factibilidad de un enfoque que comience por la PR como una opción segura, sin exceso de morbimortalidad respecto a la RT o su combinación con HT, permitiendo una estadificación más exacta y eliminando el tejido prostático fuente de PSA, que permita un más efectivo seguimiento<sup>65</sup>.

Si bien está definido el rol de la PR en pacientes con más de 10 años de expectativa de vida, en pacientes con expectativa de vida menor los resultados se evaluaron similares a la RT. En un trabajo observacional de Sun et al. sobre 67.087 pacientes con CaP localizado se avala el rol de la cirugía para todos los estadios de la enfermedad<sup>66</sup>.

En un reciente estudio observacional de Sooriakumaran et al. con la contribución del *National Prostate Cancer Registry of Sweden*, basados en una estricta estratificación de riesgo y comorbilidad por índice de Charlson, evaluados 35.000 pacientes, demuestra que la cirugía podría dar lugar a mejores resultados en comparación con RT en términos de supervivencia para los hombres con cáncer de próstata no metastásico. La MCE favoreció a la cirugía (HR 1,76, 95% intervalo de confianza, 1,49 a 2,08 para RT vs PR). Los análisis por subgrupos indican beneficios más claros de la PR entre los hombres más jóvenes, sin comorbilidad y principalmente con enfermedad de riesgo intermedio y alto. La RT parece al menos equivalente, y puede ser superior a la cirugía para los hombres con enfermedad metastásica<sup>67</sup>.

Igualmente, desde que casi 60% de pacientes con CaP, principalmente de alto riesgo, tendrán tratamiento adyuvante con RT, quizás la oposición de ambos tratamientos en base a resultados sea quizás una mala interpretación de un proceso de tratamiento complementario dentro de un enfoque multimodal.

Finalmente, en la revisión del Registro CaPSURE de Cooperberg et al.<sup>68</sup> en el Memorial-Sloan Kettering Cancer Center, se analizaron 7.538 hombres con enfermedad localizada. Analizaron los resultados de MCE ajustados al score de riesgo entre los hombres tratados por PR, RT u HT primaria. La PR se asoció con una mejora significativa y sustancial de la mortalidad en relación a la RT y HT. En relación a la PR, el HR ajustado para MCE fue 2,46 (1,8-3,43) para RT y 4,36 (3,21 a 5,93) para la deprivación androgénica. Aunque no es un estudio aleatorio, concluyen que dados los múltiples ajustes y análisis de sensibilidad, es poco probable que la confusión no medida, explique las grandes diferencias observadas en sobrevida.

### Cirugía y resultados funcionales

Es un aspecto importante cuando se analiza el rol de la PR en CaP. El enfoque de pentafecta que incluye un PSA indetectable, la recuperación completa de continencia urinaria y función eréctil, sin

complicaciones perioperatorias y sin MP refleja con exactitud las condiciones reales que enfrentan los pacientes y sus urólogos en el postoperatorio<sup>69</sup>.

En un cuidadoso trabajo de Loeb et al. se seleccionó una población de pacientes con CaP de riesgo intermedio y alto<sup>70</sup>. En el análisis multivariado, el estadio patológico fue un factor predictor independiente de progresión. En última instancia, 31 hombres (11%) requirieron HT, 58 (20%) RT posoperatoria, y 67 (23%) recibieron ambos. La potencia y la continencia se conservaron en 64% y 92% respectivamente. Concluyen que la PR ofrece un excelente control del cáncer a mediano plazo para casos seleccionados de todas las edades que presentan alto riesgo o enfermedad localmente avanzada. La supervivencia libre de RBQ fue significativamente mayor para los hombres con alto riesgo cT2b que para aquellos con enfermedad cT3, pero la SCE y la supervivencia global fueron similares. Tanto la continencia como la potencia se conservaron en la mayoría de los pacientes, a pesar que las tasas de potencia fueron significativamente mayores para los hombres más jóvenes, como se ha observado en varios trabajos.

De la misma forma, el concepto de conservación de nervios incremental que vino a sustituir el concepto de intra/inter/extrafascial permite con cierta seguridad subjetiva, adecuar nuestra preservación al grado de agresividad clínico-patológico de la enfermedad<sup>71</sup>. Esto puede explicar una mejora funcional en los pacientes de alto riesgo así como el crecimiento de la indicación de técnicas mínimamente invasivas que facilitan este paso del procedimiento<sup>72</sup>.

En este sentido se está demostrando como la PR asistida por robot (PRAR) puede ser utilizada en pacientes con cáncer de alto riesgo, brindando una adecuada disección de ganglios linfáticos y preservación nerviosa. La PRAR correctamente realizada no se asocia con un aumento de requerimiento de terapia adyuvante<sup>73-76</sup>.

### Consideraciones sobre la linfadenectomía

Se recomienda la linfadenectomía pélvica en todos los pacientes con CaP de riesgo intermedio y alto. Debe incluir al menos 10 ganglios<sup>77</sup> y puede realizarse con seguridad por abordaje robótico aunque algunos reportes indican que el número de ganglios resecaos es comparativamente menor que por cirugía abierta<sup>78</sup>. Si seguimos el concepto de que un mayor número de ganglios resecaos logra diagnosticar a una mayor proporción de pacientes con ganglios comprometidos esto podría tener implicancias

pronósticas aunque del punto de vista terapéutico su relevancia es discutible<sup>79</sup>. No puede obviarse la morbilidad de la linfadenectomía extendida y debe tomarse en cuenta en la planificación de la estrategia de tratamiento<sup>80, 81</sup>. La disección de ganglios pelvianos en CaP debe incluir las regiones ilio-obtura-trices, las zonas de lateral y medial a los vasos ilíacos internos, así como los ganglios ilíacos comunes hasta el cruce ureteral; esta extensión permite la eliminación de aproximadamente el 75 % de todos los ganglios que potencialmente pueden albergar diseminación metastásica.

En pacientes con ganglios positivos, el tiempo hasta la progresión se correlacionó significativamente con el número de ganglios comprometidos<sup>82</sup>. Se sugiere que la linfadenectomía extendida en los pacientes con micrometástasis no sólo puede ser un procedimiento estadificador, sino también puede tener un impacto positivo en la progresión de la enfermedad y la supervivencia a largo plazo. Más recientemente, el grado patológico de las metástasis ganglionares fue investigado y pudo evidenciarse que tanto el diámetro de los ganglios metastásicos individuales, así como la extensión extraganglionar tienen un significativo impacto pronóstico<sup>83, 84</sup>.

### PR en pacientes con ganglios positivos

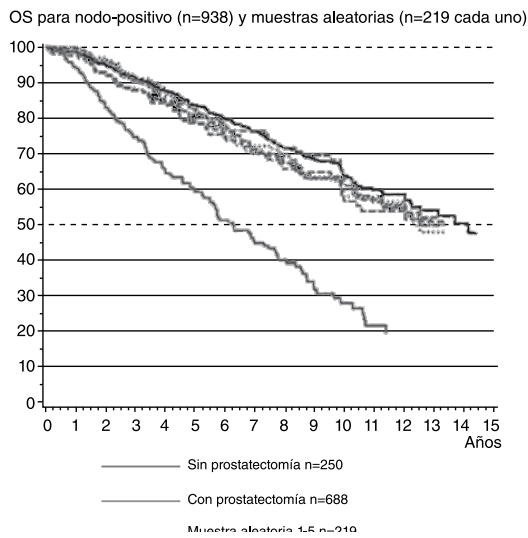
Si bien fueron habitualmente considerados pacientes con enfermedad sistémica y era habitual la práctica de abandonar la cirugía cuando estos se confirmaban, recientes estudios han puesto en debate este aspecto y se ha avanzado más en la confirmación de mejores resultados cuando se prosigue con el tratamiento local.

Un estudio retrospectivo del Registro de Cáncer de Munich<sup>85</sup> compara abandonar la PR en 456 pacientes N+ versus PR + LDN extendida en 957 pacientes N+. La SG a los 5 y 10 años fue de 84% y 64% respectivamente en los pacientes que completaron la cirugía contra 60% y 28% respectivamente en los pacientes donde se abortó la PR (fig. 5).

Esto fue apoyado recientemente en una revisión publicada por Gakis et al.<sup>86</sup> para evaluar el impacto de la PR más linfadenectomía extendida, dentro de un enfoque multimodal en el CaP N+. La PR puede mejorar supervivencia libre de progresión y la supervivencia global en pacientes N+ aunque faltan estudios de alto nivel estadístico. Igualmente concluyen que la antigua práctica de abortar la cirugía en presencia de N+ podría ya no ser apoyada por la evidencia reciente, sobre todo para pacientes con comprome-



FIGURA 5. Tomado de Engel et al. European Urology Journal 2010



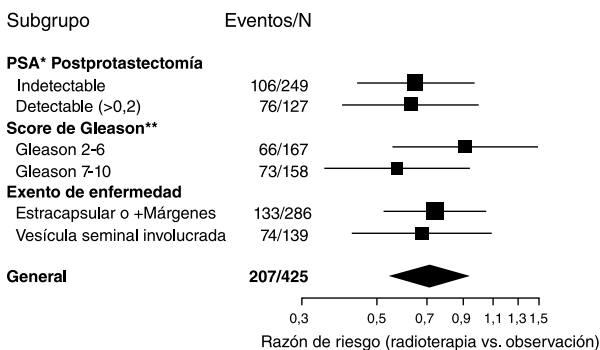
so linfático limitado. El beneficio que se adicionaría a la correcta estadificación, es un probable beneficio en la progresión al eliminar carga metastásica significativa.

### Rol de la radioterapia adyuvante

En base a los datos de Stephenson et al. 34% de los pacientes con GS 8-10 mueren de CaP después de 15 años<sup>87</sup>. A su vez, más de 50% de las RBQ se producen luego de los primeros 2 años después de la PR, lo que sugiere recurrencias locales donde la RT de rescate puede ser capaz de mejorar los resultados.

Dentro de los pacientes que no logran alcanzar un nivel de PSA indetectable después de la PR, predictores tales como la curva de PSA, SG patológico, el estado de la vesícula seminal, márgenes quirúrgi-

FIGURA 6. Tomado de Thompson et al. Journal of Urology 2009.



cos y el status ganglionar, pueden ser útiles para definir el tratamiento adyuvante óptimo<sup>88</sup>.

Thompson et al. dirigieron un estudio prospectivo, randomizado, para definir el beneficio de la RT adyuvante en pacientes de alto riesgo sometidos a PR<sup>89</sup>. Evaluaron la sobrevida libre de metástasis con RT adyuvante en pT3 N0 M0 - SWOG 8794. Se incluyeron 425 pacientes en RT vs Observación durante una media de seguimiento de 12,6 años (fig. 6). Secundariamente evaluaron RBQ, sobrevida global, sobrevida libre de hormonoterapia y complicaciones. La RT adyuvante 18 semanas después de la PR reduce significativamente el riesgo de RBQ, metástasis, la necesidad de terapia hormonal, y aumenta significativamente la supervivencia.

Abdollah et al.<sup>90</sup> dirigieron un estudio retrospectivo, observacional, de 6357 pacientes posterior a PR más LDN pélvica extendida, seleccionando 1049 con MP y/o pT3-4 y/o N+. Evaluó el impacto de la RT adyuvante en MCE y MG. Gleason 8, pT3-4 y N+ fueron predictores independientes de MCE. La RT adyuvante mostró beneficio sólo con al menos 2 de estos factores.

### Resumen

Debemos reconocer las limitaciones de referir a un paciente como de alto riesgo ya que la estadificación clínica es imprecisa y el SG en la biopsia varía considerablemente en el estudio patológico.

No puede recomendarse una monoterapia universalmente en base a los estudios publicados.

Existe cada vez mayor evidencia del importante rol de la PR en alto riesgo y se justifica en tres puntos<sup>40</sup>:

- Proporciona un excelente control local del tumor primario ya que 40% de los pacientes con CaP de alto riesgo tienen enfermedad órgano-confinada (pT2 - pT3a / Márgenes - / pN0).
- Al definir con precisión la extensión de la enfermedad, permite individualizar el tratamiento adyuvante.
- Elimina tejido benigno, fuente de PSA, por lo que las fallas se pueden identificar con prontitud y el tratamiento posterior puede ser iniciado de manera oportuna.

Debe advertirse a los pacientes que el abordaje multimodal es la tendencia en los últimos años, ya que aquellos enfermos con características adversas en la patología podrán beneficiarse de adyuvancia con RT, sola o en combinación con HT después de la cirugía<sup>92, 93</sup>.

*Agradecimiento: Al Dr. Rafael Coelho Presidente de la Sociedad de Cirugía Robótica de Brasil, por su apoyo académico en la producción del trabajo.*

**Declaración de conflicto de intereses: No hay conflicto de interés.**

## Bibliografía

- Siegel R, Naishadham D, Jemal A. Cancer Statistics, 2012. *CA Cancer J Clin* 2012;62:10-29.
- Florentino M, Capizzi E, Loda M. Blood and Tissue Biomarkers in Prostate Cancer: State of the Art. *Urol Clin N Am* 37 (2010) 131-141.
- Comisión Honoraria de Lucha contra el Cáncer – Mortalidad en Uruguay. Cáncer de Próstata ICD-O 3ª: C61. [http://www.comisioncancer.org.uy/uc\\_216\\_1.html](http://www.comisioncancer.org.uy/uc_216_1.html)
- Stamey TA, Kabalin JN. Prostate specific antigen in the diagnosis and treatment of adenocarcinoma of the prostate, I: untreated patients. *J Urol* 1989;141:1070-5.
- Stamey TA, Kabalin JN, Ferrari M. Prostate specific antigen in the diagnosis and treatment of adenocarcinoma of the prostate, III: radiation treated patients. *J Urol* 1989;141:1084-7.
- Stamey TA, Kabalin JN, McNeal JE, et al. Prostate specific antigen in the diagnosis and treatment of adenocarcinoma of the prostate II: radical prostatectomy treated patients. *J Urol* 1989;141:1076-83.
- Roobol MJ, Kerkhof M, Schroder FH, et al. Prostate cancer mortality reduction by prostate-specific antigen-based screening adjusted for nonattendance and contamination in the European Randomised Study of Screening for Prostate Cancer (ERSPC). *Eur Urol* 2009; 56: 584-91.
- Zagars GK. Prostate-specific antigen as a prognostic factor for prostate cancer treated by external beam radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1992;23:47-53.
- Zagars GK, Pollack A, von Eschenbach AC. Prostate cancer and radiation therapy—the message conveyed by serum prostate specific antigen. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1995;33:23-35.
- Roobol MJ, Kerkhof M, Schroder FH, et al. Prostate cancer mortality reduction by prostate-specific antigen-based screening adjusted for nonattendance and contamination in the European Randomised Study of Screening for Prostate Cancer (ERSPC). *Eur Urol* 2009; 56: 584-91.
- Thompson I, Thrasher JB, Aus G, et al. Guideline for the management of clinically localized prostate cancer: 2007 update. *J Urol* 2007;177:2106-31.
- Heidenreich A, Bellmunt J, Bolla M, et al. EAU guidelines on prostate cancer. Part 1: screening, diagnosis, and treatment of clinically localised disease. *Eur Urol* 2011;59:61-71.
- Goldberg H, Baniel J, Yossepowitch O. Defining high-risk prostate cancer. *Curr Opin Urol* 2013;23:337-341.
- Mohler J, Bahnson RR, Boston B, et al. NCCN clinical practice guidelines in oncology: prostate cancer. *J Natl Compr Canc Netw* 2010;8:162-200.
- Rosenthal SA, Sandler HM. Treatment strategies for high-risk locally advanced prostate cancer. *Nat Rev Urol*;7:31-8.
- Rosenthal SA, Bae K, Pienta KJ, et al. Phase III multi-institutional trial of adjuvant chemotherapy with paclitaxel, estramustine, and oral etoposide combined with long-term androgen suppression therapy and radiotherapy versus long-term androgen suppression plus radiotherapy alone for high-risk prostate cancer: preliminary toxicity analysis of RTOG 99-02. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2009;73:672-8.
- Cooperberg MR, Pasta DJ, Elkin EP, et al. The University of California, San Francisco Cancer of the Prostate Risk Assessment Score: a straightforward and reliable preoperative predictor of disease recurrence after radical prostatectomy. *J Urol* 2005;173:1938-42.
- Bechis SK, Carroll PR, Cooperberg MR. Impact of age at diagnosis on prostate cancer treatment and survival. *J Clin Oncol* 2011;29:235-41.
- Bastian PJ, Palapattu GS, Yegnasubramanian S, et al. CpG island hypermethylation profile in the serum of men with clinically localized and hormone refractory metastatic prostate cancer. *J Urol* 2008;179:529-34, discussion 534-5.
- Schröder FH, Hugosson J, Roobol MJ, et al. Screening and prostate cancer mortality in a randomized European Study. *N Engl J Med* 2009; 360:1320-1328.
- Moyer VA. U.S. Preventive Services Task Force. Screening for prostate cancer: U.S. Preventive Services Task Force recommendation statement. *Ann Intern Med* 2012; 157:120-134.
- Cooperberg MR, Cowan J, Broering JM, Carroll PR. High-risk prostate cancer in the United States, 1990-2007. *World J Urol* 2008; 26:211-218.
- Brawley OW. Trends in prostate cancer in the United States. *J Natl Cancer Inst Monographs* 2012; 2012:152-156.
- Schröder FH, Hugosson J, Roobol MJ, et al. Prostate cancer mortality at 11 years of follow-up. *N Engl J Med* 2012; 366:981-990.
- Carter B, Albertsen P, Barry M, et al. AUA Early detection of Prostate Cancer <http://www.auanet.org/education/guidelines/prostate-cancer-detection.cfm>.
- Epstein JI, Walsh PC, Carmichael M, et al. Pathologic and clinical findings to predict tumor extent of nonpalpable (stage T1c) prostate cancer. *J Am Med Assoc* 1994; 271:368-374.
- Carter HB, Sauvageot J, Walsh PC, et al. Prospective evaluation of men with stage T1C adenocarcinoma of the prostate. *J Urol* 1997; 157:2206-2209.
- D'Amico AV, Moul J, Carroll PR, et al. Cancer-specific mortality after surgery or radiation for patients with clinically localized prostate cancer managed during the prostate-specific antigen era. *J Clin Oncol* 2003; 21:2163-2172.
- Garzotto M, Hung AY. Contemporary management of high-risk localized prostate cancer. *Curr Urol Rep* 2010; 11:159-164.
- Bott SR, Freeman AA, Stenning S, et al. Radical prostatectomy: pathology findings in 1001 cases compared with other major series and over time. *BJU Int* 2005; 95:34-39.
- Parker CC, Norman AR, Huddart RA, et al. Pretreatment nomogram for biochemical control after neoadjuvant androgen deprivation and radical radiotherapy for clinically localised prostate cancer. *Br J Cancer* 2002; 86:686-691.
- Nguyen CT, Reuther AM, Stephenson AJ, Klein EA, Jones JS. The specific definition of high risk prostate cancer has minimal impact on biochemical relapse-free survival. *J Urol* 2009;181:75-80.
- Bastian PJ, Palapattu GS, Yegnasubramanian S, et al. Prognostic value of preoperative serum cell-free circulating DNA in men with prostate cancer undergoing radical prostatectomy. *Clin Cancer Res* 2007;13:5361-7.

34. Van Poppel H, Joniau S. An analysis of radical prostatectomy in advanced stage and high-grade prostate cancer. *Eur Urol* 2008;53:253-9.
35. Cooperberg MR, Broering JM, Carroll PR Time trends and local variation in primary treatment of localized prostate cancer. *J Clin Oncol*. 2010 Mar 1;28(7):1117-23.
36. Underwood W III, Jackson J, Wei JT, et al. Racial treatment trends in localized/regional prostate carcinoma: 1992-1999. *Cancer*. 2005;103:538-545.
37. Ward JF, Zincke H, Bergstralh EJ The impact of surgical approach (nerve bundle preservation versus wide local excision) on surgical margins and biochemical recurrence following radical prostatectomy. *J Urol*. 2004;172:1328-1332.
38. Meltzer D, Egleston B, and Abdalla I: Patterns of prostate cancer treatment by clinical stage and age. *Am J Public Health* 91:126-128, 2001.
39. Heidenreich A, Bastian PJ, Bellmunt J EAU guidelines on prostate cancer. part 1: screening, diagnosis, and local treatment with curative intent—update 2013. *Eur Urol*. 2014 Jan;65(1):124-37.
40. Grubb RL, Kibel AS High-risk localized prostate cancer: role of radical prostatectomy. *Curr Opin Urol*. 2010 May;20(3):204-10.
41. Lane JA, Hamdy FC, Martin RM, Turner EL, Neal DE, Donovan JL. Latest results from the UK trials evaluating prostate cancer screening and treatment: the CAP and ProtecT studies. *Eur J Cancer* 2010;46:3095-101.
42. Wilt TJ. The Prostate Cancer Intervention Versus Observation Trial: VA/NCI/AHRQ Cooperative Studies Program #407 (PIVOT): design and baseline results of a randomized controlled trial comparing radical prostatectomy with watchful waiting for men with clinically localized prostate cancer. *J Natl Cancer Inst Monogr*. 2012 Dec;2012(45):184-90.
43. Vickers A, Bennette C, Steineck G Individualized estimation of the benefit of radical prostatectomy from the Scandinavian Prostate Cancer Group randomized trial. *Eur Urol*. 2012 Aug;62(2):204-9.
44. Abdollah F, Sun M, Schmitges J Survival benefit of radical prostatectomy in patients with localized prostate cancer: estimations of the number needed to treat according to tumor and patient characteristics. *J Urol*. 2012 Jul;188(1):73-83.
45. Yossepowitch O, Eggner SE, Serio AM Secondary therapy, metastatic progression, and cancer-specific mortality in men with clinically high-risk prostate cancer treated with radical prostatectomy. *Eur Urol* 2008;53:950-9.
46. Yossepowitch O, Eggner SE, Bianco Jr FJ, et al. Radical prostatectomy for clinically localized, high risk prostate cancer: critical analysis of risk assessment methods. *J Urol* 2007;178:493-9, discussion 499.
47. Donohue JF, Bianco FJ Jr, Kuroiwa K Poorly differentiated prostate cancer treated with radical prostatectomy: long-term outcome and incidence of pathological downgrading. *J Urol*. 2006 Sep;176(3):991-5.
48. Briganti A, Joniau S, Gontero P, et al. Identifying the best candidate for radical prostatectomy among patients with high-risk prostate cancer. *Eur Urol* 2012;61:584-92.
49. Eggner SE, Scardino PT, Walsh PC, et al. Predicting 15-year prostate cancer specific mortality after radical prostatectomy. *J Urol* 2011;185:869-75.
50. Budäus L, Spethmann J, Isbarn H Inverse stage migration in patients undergoing radical prostatectomy: results of 8916 European patients treated within the last decade. *BJU Int*. 2011 Oct;108(8):1256-61.
51. Silberstein JL, Vickers AJ, Power NE Reverse stage shift at a tertiary care center: escalating risk in men undergoing radical prostatectomy. *Cancer*. 2011 Nov 1;117(21):4855-60.
52. Boorjian SA, Blute ML Surgical management of high risk prostate cancer: the Mayo Clinic experience. *Urol Oncol*. 2008 Sep-Oct;26(5):530-2.
53. Oderda M, Joniau S, Spahn M, Gontero P Debulking surgery in the setting of very high-risk prostate cancer scenarios. *BJU Int*. 2012 Sep;110(6 Pt B):E192-8.
54. Bostrom PJ, Soloway MS. Secondary cancer after radiotherapy for prostate cancer: should we be more aware of the risk? *Eur Urol*. 2007 Oct;52(4):973-82.
55. Hanks GE, Pajak TF, Porter A et al (2003) Phase III trial of longterm adjuvant androgen deprivation after neoadjuvant hormonal cyto-reduction and radiotherapy in locally advanced carcinoma of the prostate: the Radiation Therapy Oncology Group Protocol 92-02. *J Clin Oncol* 21:3972-8.
56. Soloway MS, Pareek K, ShariW R et al (2002) Neoadjuvant androgen ablation before radical prostatectomy in cT2bNxM0 prostate cancer: 5-year results. *J Urol* 167:112-6.
57. Saylor PJ, Smith MR Metabolic complications of androgen deprivation therapy for prostate cancer. *J Urol*. 2013 Jan;189(1 Suppl):S34-42; discussion S43-4.
58. Jefferies ER, Thurairaja R, Persad RA Don't think once, think twice! the cardiovascular effects of androgen deprivation therapy. *BJU Int*. 2011 Apr;107(7):1023-8.
59. Jespersen CG, Nørgaard M, Borre M. Androgen-deprivation therapy in treatment of prostate cancer and risk of myocardial infarction and stroke: a nationwide Danish population-based cohort study. *Eur Urol*. 2014 Apr;65(4):704-9.
60. Adler M, Alibhai S, Catton P Osteoporosis knowledge, health beliefs, and healthy bone behaviours in patients on androgen-deprivation therapy (ADT) for prostate cancer. *BJU Int*. 2013 Jun;111(8):1301-9.
61. Trost LW Androgen deprivation therapy impact on quality of life and cardiovascular health, monitoring therapeutic replacement. *J Sex Med*. 2013 Feb;10.
62. Zagars GK. Prostate-specific antigen as a prognostic factor for prostate cancer treated by external beam radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1992;23:47-53.
63. Boorjian SA, Karnes RJ, Viterbo R Long-term survival after radical prostatectomy versus external-beam radiotherapy for patients with high-risk prostate cancer. *Cancer*. 2011 Jul 1;117(13):2883-91.
64. Zelefsky MJ, Eastham JA, Cronin AM, et al. Metastasis after radical prostatectomy or external beam radiotherapy for patients with clinically localized prostate cancer: a comparison of clinical cohorts adjusted for case mix. *J Clin Oncol* 2010;28:1508-13.
65. Westover K, Chen MH, Moul J, D'Amico AV. Radical prostatectomy vs radiation therapy and androgen-suppression therapy in high-risk prostate cancer. *BJU Int*. 2012 Oct;110(8):1116-21.
66. Sun M, Sammon JD, Becker A Radical prostatectomy vs radiotherapy vs observation among older patients with clinically localized prostate cancer: a comparative effectiveness evaluation. *BJU Int*. 2013 Jun 20. doi: 10.1111/bju.12321. [Epub ahead of print]
67. Sooriakumaran P, Nyberg T, Akre O Comparative effectiveness of radical prostatectomy and radiotherapy in prostate cancer: observational study of mortality outcomes. *BMJ*. 2014 Feb 26;348:g1502.
68. Cooperberg MR, Vickers AJ, Broering JM Comparative risk-adjusted

- mortality outcomes after primary surgery, radiotherapy, or androgen-deprivation therapy for localized prostate cancer. *Cancer*. 2010 Nov 15;116(22):5226-34.
69. Ficarra V, Sooriakumaran P, Novara G, et al. Systematic review of methods for reporting combined outcomes after radical prostatectomy and proposal of a novel system: the survival, continence, and potency (SCP) classification. *Eur Urol* 2012;61:541-8.
  70. Loeb S, Smith ND, Roehl KA, Catalona WJ Intermediate-term potency, continence, and survival outcomes of radical prostatectomy for clinically high-risk or locally advanced prostate cancer. *Urology*. 2007 Jun;69(6):1170-5.
  71. Montorsi F, Wilson TG, Rosen RC, et al. Pasadena Consensus Panel. Best practices in robot-assisted radical prostatectomy: recommendations of the Pasadena Consensus Panel. *Eur Urol* 2012;62: 368-81.
  72. Schatloff O, Chauhan S, Coelho R. Cavernosal Nerve Preservation During Robot-assisted Radical Prostatectomy Is a Graded Rather Than an All-or-none Phenomenon: Objective Demonstration by Assessment of Residual Nerve Tissue on Surgical Specimens *Urology*, 2012 79;3:596-600.
  73. Williams SB, Gu X, Lipsitz SR, Nguyen PL, Choueiri TK, Hu JC. Utilization and expense of adjuvant cancer therapies following radical prostatectomy. *Cancer* 2011;117:4846-54.
  74. Hu JC, D'Amico AV, Keating NL. Minimally invasive vs open radical prostatectomy - reply. *JAMA* 2010;303:619-20.
  75. Novara G, Ficarra V, Rosen RC, et al. Systematic review and metaanalysis of perioperative outcomes and complications after robotassisted radical prostatectomy. *Eur Urol* 2012;62:431-52.
  76. Yuh B, Artibani W, Heidenreich A. Role of Robot-assisted Radical Prostatectomy and Pelvic Lymph Node Dissection in the Management of High-risk Prostate Cancer: A Systematic Review. *Eur Urol*. 2013 May 18. pii: S0302-2838(13)00492-2. doi: 10.1016/j.eururo.2013.05.026. [Epub ahead of print].
  77. Heidenreich A, Varga Z, Von Knobloch R. Extended pelvic lymphadenectomy in patients undergoing radical prostatectomy: high incidence of lymph node metastasis. *J Urol* 2002;167:1681-6.
  78. Stone NN, Stock RG, Unger P. Laparoscopic pelvic lymph node dissection for prostate cancer: comparison of the extended and modified techniques. *J Urol* 1997;158:1891-4.
  79. Allaf ME, Palapattu GS, Trock BJ, Carter HB, Walsh PC. Anatomical extent of lymph node dissection: impact on men with clinically localized prostate cancer. *J Urol* 2004;172:1840-4.
  80. Briganti A, Chun FK-H, Salonia A, et al. Complications and other surgical outcomes associated with extended pelvic lymphadenectomy in men with localized prostate cancer. *Eur Urol* 2006;50:1006-13.
  81. Mattei A, Fuechsel FG, Bhatta Dhar N, et al. The template of the primary lymphatic landing sites of the prostate should be revisited: results of a multimodality mapping study. *Eur Urol* 2008;53:118-25.
  82. Briganti A, Blute ML, Eastham JH, et al. Pelvic lymph node dissection in prostate cancer. *Eur Urol* 2009;55:1251-65.
  83. Fleischmann A, Schobinger S, Markwalder R, et al. Prognostic factors in lymph node metastases of prostatic cancer patients: the size of the metastases but not extranodal extension independently predicts survival. *Histopathology* 2008;53:468-75.
  84. Fleischmann A, Schobinger S, Schumacher M, Thalmann GN, Studer UE. Survival in surgically treated, nodal positive prostate cancer patients is predicted by histopathological characteristics of the primary tumor and its lymph node metastases. *Prostate* 2009;69:352-62.
  85. Engel J, Bastian PJ, Baur H. Survival benefit of radical prostatectomy in lymph node-positive patients with prostate cancer. *Eur Urol*. 2010 May;57(5):754-61.
  86. Gakis G, Boorjian SA, Briganti A. The Role of Radical Prostatectomy and Lymph Node Dissection in Lymph Node-Positive Prostate Cancer: A Systematic Review of the Literature. *Eur Urol*. 2013 May 22. pii: S0302-2838(13)00500-9. doi: 10.1016/j.eururo.2013.05.033. [Epub ahead of print].
  87. Stephenson AJ, Kattan MW, Eastham JA, et al. Prostate cancer-specific mortality after radical prostatectomy for patients treated in the prostate-specific antigen era. *J Clin Oncol* 2009;27:4300-5.
  88. Rogers CG, Khan MA, Craig Miller M, Veltri RW, Partin AW. Natural history of disease progression in patients who fail to achieve an undetectable prostate-specific antigen level after undergoing radical prostatectomy. *Cancer* 2004;101:2549-56.
  89. Thompson IM, Tangen CM, Paradelo J. Adjuvant radiotherapy for pathological T3N0M0 prostate cancer significantly reduces risk of metastases and improves survival: long-term followup of a randomized clinical trial. *J Urol*. 2009 Mar;181(3):956-62.
  90. Abdollah F, Suardi N, Cozzarini C. Selecting the optimal candidate for adjuvant radiotherapy after radical prostatectomy for prostate cancer: a long-term survival analysis. *Eur Urol*. 2013 Jun;63(6):998-1008.
  91. Grubb RL, Kibel AS. High-risk localized prostate cancer: role of radical prostatectomy. *Curr Opin Urol*. 2010 May;20(3):204-10.
  92. Bastian PJ, Boorjian SA, Bossi A. High risk Prostate Cancer: From definition to contemporary management. *Eur Urol* 2012;61:1096-1106.
  93. Van Der Poel HG, Moonen L, Horenblas S. Sequential treatment for recurrent localized prostate cancer. *J Surg Oncol* 2008; 97: 377-82.
  94. Hugosson J, Carlsson S, Aus G et al. Mortality results from the Göteborg randomized population-based prostate-cancer screening trial. *Lancet Oncol* 2010; 11: 725-32.
  95. Andriole GL1, Crawford ED, Grubb RL. 3rd Prostate cancer screening in the randomized Prostate, Lung, Colorectal, and Ovarian Cancer Screening Trial: mortality results after 13 years of follow-up. *J Natl Cancer Inst*. 2012 Jan 18;104(2):125-32.

# Cáncer de próstata resistente a castración. Viejos desafíos ¿Nuevas soluciones?

Dr. Alberto Viola Alles

## Introducción

El cáncer de próstata (CP) constituye un verdadero problema sanitario, en especial en países desarrollados con poblaciones envejecidas. Globalmente, en 2008 se diagnosticaron casi 900.000 nuevos casos, ocupando el CP el tercer lugar en frecuencia dentro de la población masculina mundial.<sup>1</sup>

En nuestro país, según cifras de la Comisión Honoraria de Lucha Contra el Cáncer, se presentan un promedio de 1400 casos nuevos por año, siendo el CP la segunda causa de muerte por cáncer en el hombre.<sup>2</sup>

Los pacientes fallecidos, generalmente en etapa de diseminación, lo hacen luego de tratamientos loco-regionales y sistémicos, la mayoría de ellos corresponde a los denominados cánceres prostáticos resistentes a castración (CPRC).

Es a esa entidad clínica y a los nuevos recursos incorporados para su tratamiento a lo que prestaremos atención.

## Definición

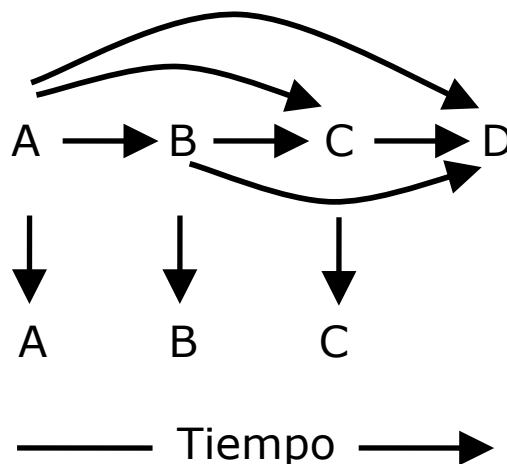
Se entiende por CPRC tumores que luego de deprivación androgénica, llevados a niveles de testosterona menores a 50 ng/dl elevan las cifras de PSA, se hacen sintomáticos o presentan nuevas lesiones óseas, ganglionares o de partes blandas, o cambios progresivos en lesiones cuantificadas por técnicas radiológicas convencionales.

## Historia natural

El CP es una enfermedad heterogénea y de curso variable. Fue Withmore de los primeros autores en insistir en el concepto de historia natural de la enfermedad y en destacar lo complejo de los patrones de progresión del CP, el que puede en su evolución saltar etapas pasando a formas más avanzadas. Refiere la existencia de cuatro estadios: inaparente, clínicamente evidente y localizado al órgano, con extensión local y el metastático. En ellos la transición de uno a otro estadio no es función solamente del tiempo de la enfermedad, sino de la existencia de otros factores que, en ese momento, no era posible identificar y por tanto imposible de predecir un patrón de comportamiento adecuado a cada paciente.<sup>3</sup> (Figura 1).

Si bien este esquema sirvió para orientar los re-

FIGURA 1. Progresión del Cáncer de Próstata (modificado de W. Whitmore)



cursos terapéuticos disponibles, fue superado con la adquisición de nuevos conocimientos. Se confirma el valor clínico y pronóstico del PSA y de la gradación histopatológica de la clasificación de Gleason. Identificándose así subgrupos de CP con diferente historia natural, sensibilidad y resistencia a los tratamientos. El riesgo a la progresión resulta no solo del estadio clínico-caracterización anatómica del tumor al establecerse el diagnóstico- sino de factores histológicos y biológicos que marcan el verdadero perfil del CP. De tal forma que se comienza a considerar al CP no exclusivamente según escalones crecientes de progresión sino bajo una óptica centrada ahora en esos factores que orientan con mayor precisión el tratamiento de esas nuevas categorías.

Es H.I.Scher quien desarrolla un modelo de progresión del CP según estadios clínicos dinámicos en los que considera no solo la historia natural del tumor, o sea la de la enfermedad no tratada, sino también la historia del tumor vinculada al tratamiento recibido. Es así que dicho concepto se ajusta más a la realidad de los conocimientos actuales, marcando diferentes etapas evolutivas que van desde la enfermedad localizada al CPRC.<sup>4</sup> (Figura 2).

Como todo tumor el CP tiene una dinámica tendiente al cambio. En general su evolución es lenta, casi siempre progresiva, pasando a lo largo de los años de formas localizadas a metastásicas —más del 40% de los casos— y de clínica indolente a formas sintomáticas. Si bien se asume que la progresión de la enfermedad es continua, puede sortear alguno de sus estadios teniendo un comportamiento más agresivo condicionado por cambios fenotípicos difíciles de predecir

Son, especialmente, los tumores diseminados y sintomáticos los que se benefician de las manipulaciones hormonales basadas en la supresión androgénica. Dicha conducta se consolida a partir de 1941 con los trabajos de Huggins, cuando al reducir la concentración de los andrógenos séricos mediante orquiectomía o con la administración de estrógenos indujo la regresión tumoral y la paliación de sínto-

mas.<sup>5</sup>

Las remisiones así obtenidas no son muy prolongadas, con un promedio de estabilización no mayor de 3 años, pasando luego a una fase más avanzada en la que desarrollarán lo que se definió en su momento como fase de andrógeno independencia u hormonorefractariedad.

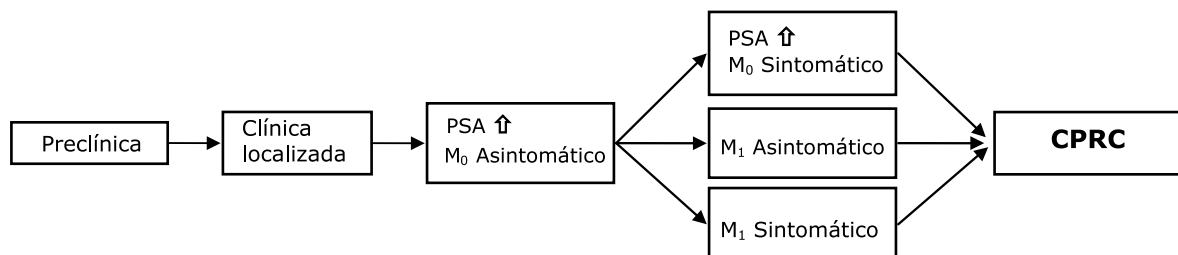
Buscando para esta etapa de la enfermedad una mayor precisión conceptual y con el fundamento de un mejor conocimiento de aspectos tanto clínicos como básicos, actualmente se les conoce como CPRC. Se sabe que en dichos tumores los receptores de andrógeno (RA) continúan respondiendo a los estímulos hormonales, manteniendo por tanto su vinculación con el desarrollo y crecimiento neoplásico. Por tanto no son tumores hormono refractarios ni andrógeno independientes como hasta ahora se les denominaba.

## Fisiopatología

Se destacarán de manera sintética hechos puntuales de fisiopatología prostática y de la esteroidogénesis que ayuden comprender los mecanismos de acción de las drogas recientemente incorporadas en el tratamiento de los CPRC.

- La glándula prostática y sus tumores se encuentran bajo la influencia hormonal del eje hipotálamo-hipófiso-testículo-suprarrenal, involucrado en la formación de andrógenos, especialmente testosterona (T). Dicha hormona proviene casi en un 90% del testículo, y el 10% restante es de origen suprarrenal.
- La síntesis de andrógenos es un complejo mecanismo que tiene al colesterol como precursor del mismo. Bajo el estímulo de LH a nivel de las células de Leydig, o del ACTH a nivel suprarrenal se induce la actividad de un conjunto de enzimas en donde la CYP17 juega papel fundamental en la síntesis de T.
- La T es convertida a nivel prostático por acción

FIGURA 2. Progresión del cáncer de próstata (modificado de H.I.Scher)



de la 5 alfa reductasa en dihidrotestosterona (DHT), más activa y con mayor afinidad que la T en su unión con los RA.

- d) Las células tumorales tienen capacidad de producir andrógenos propios y constituyen la tercera fuente de origen de los mismos. Mantienen así el estímulo androgénico en ausencia de los andrógenos testiculares o suprarrenales, tal cual se da en pacientes deprivados médicamente o quirúrgicamente.
- e) El estímulo androgénico es mediado a través de la unión de la T o la DHT a determinadas proteínas nucleares: los RA. Una vez logrado el nivel crítico de ocupación de los RA, estos pasan a ser factores de transcripción y regulan la expresión génica vinculada a los andrógenos. En este mecanismo de regulación transcripcional también intervienen proteínas coactivadoras, verdaderas intermediarias y facilitadoras entre la recepción y la transcripción de los mensajes inducidos por las hormonas. Finalmente los RA también pueden ser activados por una vía andrógeno independiente, la de la tirosinquinasa por estimulación de los receptores de factor de crecimiento epidérmico (EGFR).
- f) Los CPRC muestran sensibilidad a muy bajos niveles de andrógenos. Dicho comportamiento sería debido, según diferentes teorías, a sobreexpresión de RA como se ve en las fases de progresión tumoral, o por mutación de los propios RA capaces en esa condición de ser también activados no solo por los andrógenos intra tumorales sino aun por esteroides no androgénicos y por antiandrógenos.

## Nuevos fármacos

Desde las primeras manipulaciones hormonales hasta el presente el tratamiento del CP metastático ha tenido inflexiones con resultados positivos, condicionados a la incorporación de nuevos medicamentos.

En el año 2004, con los trabajos de D. P. Petrylak<sup>6</sup> y de I. F. Tannock<sup>7</sup>, el docetaxel pasó a ser el tratamiento de primera línea en los CPRC, ya que ambos trabajos mostraron pequeña pero significativa prolongación de la supervivencia de los pacientes tratados con dicho taxano. Beneficio que alcanza a no más de la mitad de los pacientes, los que luego de la respuesta inicial van a la progresión y morirán por o con su tumor. De todas formas la presencia del docetaxel marcó un antes y un después en el tratamiento de los CPRC. (Figura 3).

A partir de 2010 emergen los resultados de tres ensayos fase III, cada uno evaluando nuevos agentes con distintos mecanismos de acción, pero todos efectivos en CPRC en progresión, en dos de ellos luego de recaídas con docetaxel. Con estos productos en pleno desarrollo el tratamiento del CPRC se proyecta hacia nuevas estrategias tendientes a optimizar el uso de estas recientes incorporaciones.

De ellas una es de base hormonal: el acetato de abiraterona (AA); la otra de acción citostática: el cabazitaxel (CBZ); y la restante un inmunoterápico: sipuleucel-T (Sip-T).

La incorporación de estos tres productos marca el renacimiento del tratamiento médico del CPRC, abriéndose así la etapa "posdocetaxel". Etapa que se nutre, en especial, de conocimientos básicos prove-

FIGURA 3.

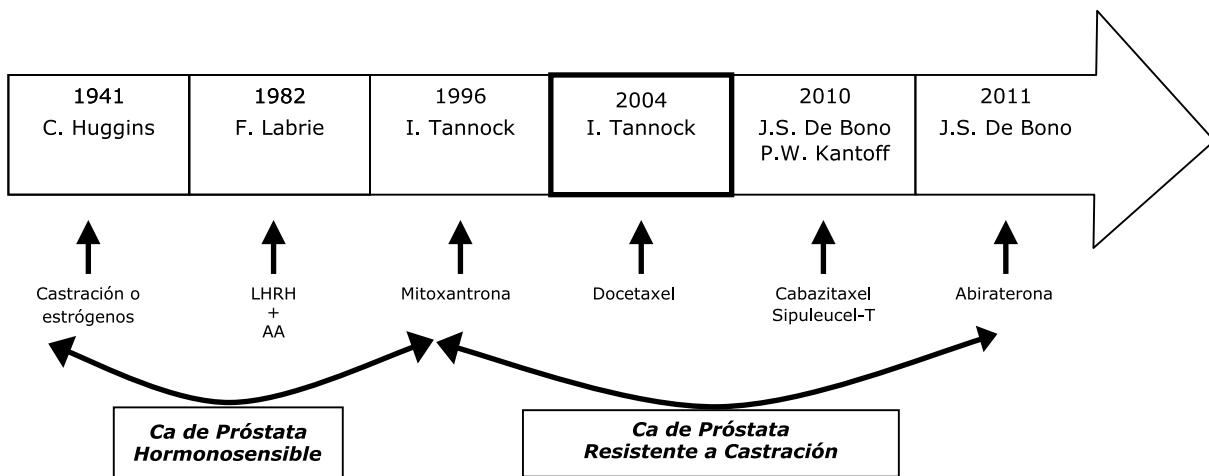
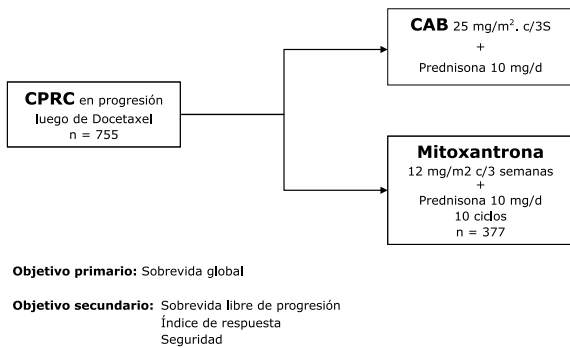


FIGURA 4. Ensayo Tropic



nientes de la biología tumoral, farmacología, bioquímica, inmunología y genética, logrando capitalizarlos en la esfera clínica.

### Quimioterapia

Históricamente el CP se consideró como no respondedor a los citostáticos. Sin embargo la quimioterapia se posiciona en el tratamiento de este tumor con la incorporación de la mitoxantrona y del docetaxel. La mitoxantrona por sus efectos paliativos y el docetaxel por su impacto en la prolongación de la sobrevida de los CPRC.<sup>8</sup>

Estudios preclínicos y ensayos fase II en CP buscando nuevos fármacos activos llevaron al desarrollo de un nuevo taxano: el cabazitaxel (CAB) con

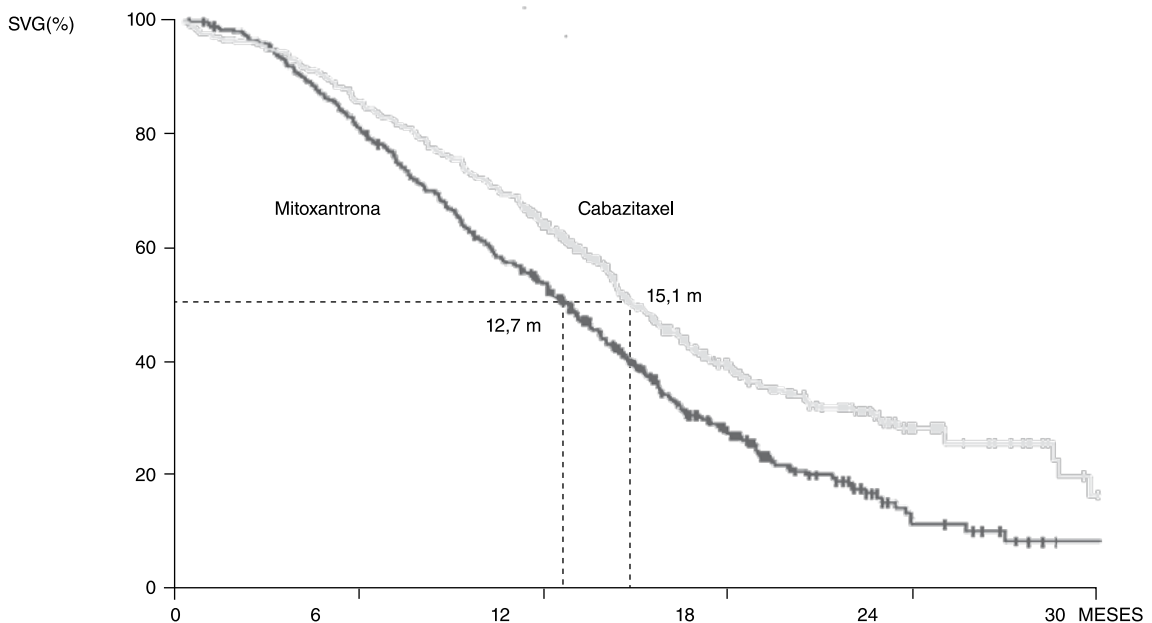
acción *in vitro* frente a líneas celulares resistentes a quimioterapia.<sup>9,10</sup> Actúa inhibiendo a los microtúbulos, responsables de la estructura y soporte funcional de las células tumorales. Se caracteriza, a diferencia del docetaxel, por su pobre afinidad por la P-glicoproteína involucrada en la bomba de eflujo de drogas. Por tanto le permite sortear la resistencia tumoral que aparece con otros taxanos como paclitaxel y docetaxel.

Es a partir del ensayo clínico randomizado, multicéntrico conocido como TROPIC que el CAB pasa a ocupar un lugar destacado en el tratamiento de los CPRC.<sup>11</sup> El objetivo principal del estudio fue comparar si los CPRC en progresión después de quimioterapia con docetaxel tenían sobrevida más prolongada, tratados con CAB y prednisona que con mitoxantrona y prednisona. Los objetivos secundarios apuntaron a la sobrevida libre de progresión y al descenso del PSA. (Figura 4).

Se aleatorizaron un total de 755 pacientes: 377 con mitoxantrona y 378 con CAB. Los resultados mostraron que la mediana de sobrevida fue 15.1 meses para el grupo tratado con CAB y 12.7 para los que recibieron mitoxantrona (Gráfica 1). La sobrevida mediana libre de progresión favoreció a los que recibieron CAB: 2.8 vs. 1.4 meses, A su vez los porcentajes de descenso del PSA también fueron mayores en el grupo con CAB 39.2% vs. 17.8%.

La dosis recomendada de CAB es de 25 mg/m<sup>2</sup>, en infusión intravenosa, administrada el día 1 de cada ciclo de 21 días. Los efectos colaterales más

GRÁFICA 1. Sobrevida global





frecuentes se dieron a nivel hematológico: anemia leucopenia y neutropenia febril (8%); digestivo: diarrea, y neurológico: neuropatía periférica, en menor proporción.

Se puede concluir que este estudio posiciona al CAB como el primer agente quimioterápico con beneficio en la sobrevida en el CPRC desde la incorporación del docetaxel. Con este perfil terapéutico la FDA y la EMA aprueban su uso en el CPRC en progresión previamente tratado con docetaxel.

### Hormonoterapia

El CP metastático fue tributario durante décadas de manipulaciones hormonales orientadas a la deprivación androgénica: estrógenos a altas dosis, castración quirúrgica o médica asociadas o no a los antiandrogénos. Las respuestas obtenidas con las diferentes manipulaciones hormonales, y la duración de los beneficios terapéuticos tienden a disminuir en cada una de las sucesivas maniobras hormonoterápicas.

La progresión de la enfermedad evidencia la emergencia de un fenotipo tumoral capaz de proliferar y desarrollarse en medios con bajos niveles de andrógenos con persistencia de la vinculación de las células tumorales a la vía de los RA. Es así que se orientan las actuales investigaciones por un lado a la síntesis de fármacos capaces de inhibir la producción remanente de andrógenos, fundamentalmente aquellos de origen intratumoral, y por otro hacia la obtención de antiandrogénos más efectivos que los hasta ahora disponibles.

#### ACETATO DE ABIRATERONA (AA)

Es un nuevo inhibidor de la biosíntesis de andrógenos. Se muestra similar al ketoconazol en cuanto a mecanismo de acción, pero es más potente y selectivo en la inhibición de la enzima CYP17, la responsable de la conversión bioquímica del colesterol a T. El AA actúa a nivel de todas las fuentes de producción de T tanto a nivel extracelular como intratumoral.

Estudios fase II evaluaron AA como monoterapia o combinada con bajas dosis de prednisona en CPRC en progresión luego de tratamiento con docetaxel. Sus alentadores resultados: descenso del PSA de más del 50% en 67% de los 42 pacientes tratados y respuesta parcial objetiva en el 37.5%, propiciaron el desarrollo de nuevos ensayos.<sup>12</sup>

A partir del ensayo COU-AA-301 de J.S. de Bono se confirma que el AA es capaz de obtener aumento en la sobrevida de los CPRC en recaída pos docetaxel.<sup>13</sup>

Es este un estudio clínico, multinacional, Fase III, randomizado en proporción 2:1, doble ciego, controlado con placebo, en el que se incluyeron 1195 pacientes portadores de CPRC en recaída y previamente tratados con docetaxel. (Figura 5).

El seguimiento tuvo una media de 12.8 meses. La sobrevida, objetivo primario del ensayo, fue mayor en el grupo con AA que en el grupo control: 14.8 vs 10.9 meses.

A su vez los objetivos secundarios: índice de respuesta del PSA, 29% vs 6%, tiempo de progresión del PSA: 10.2 vs 6.6 meses y evidencia radiográfica de sobrevida libre de progresión 5.6 vs 3.6 meses, favorecieron todos ellos al grupo tratado.

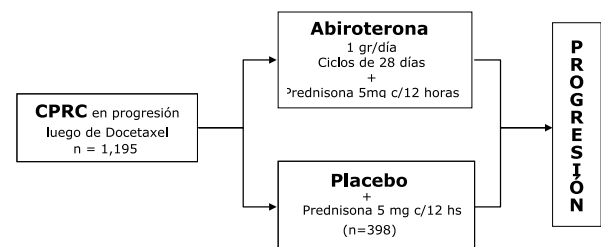
La dosis recomendada de AA fue de 1 gr/día, vía oral, en ciclos de 28 días

Los efectos colaterales más frecuentes se vinculan a elevados niveles de mineralocorticoides, consecuencia del al bloqueo de la enzima CYP17, llevando a retención de fluidos, edemas, hipokalemia e hipertensión. Son escasos los eventos cardiológicos como taquicardia y fibrilación. Pueden existir movimientos enzimáticos a nivel hepático, lo que obliga al control frecuente de su funcionalidad.

### Inmunoterapia

La compleja relación entre el sistema inmunológico y el cáncer ha sido largamente estudiada. Casi todas las maniobras inmunoterápicas tienen como objetivo primordial incrementar la actividad antitumoral del sistema teniendo en cuenta que los tumores desarrollan múltiples mecanismos para evadir la vigilancia inmunitaria. Con la finalidad de sortear dicho obstáculo, se exploran vacunas orientadas a estimular la respuesta inmune contra antígenos tumorales específicos. En esta línea son interesantes los resultados obtenidos con la vacuna sipulucel-T (Sip-T), publicados por P. W. Kantoff y col.<sup>14</sup>

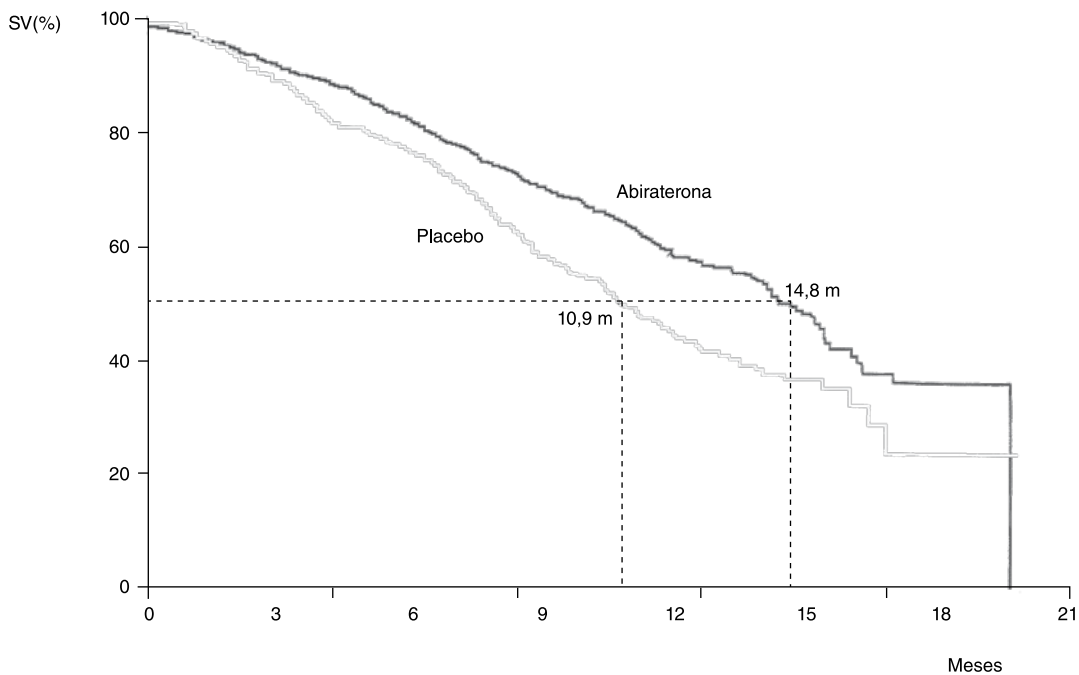
FIGURA 5. Ensayo COU-AA-301



Objetivo primario: Sobrevida global

Objetivo secundario: Sobrevida libre de progresión  
Índice de respuesta de PSA  
Tiempo de elevación de PSA

GRÁFICA 2. SOBREVIDA GLOBAL



Abiraterona	797	736	657	520	282	68	2	0
Placebo	398	355	306	210	105	30	3	0

Dicha vacuna se enmarca dentro de la inmunoterapia celular activa. Recurre a células mononucleares autólogas activadas ex vivo con uno de los antígenos relevantes en el CP como es la fosfatasa ácida, a lo que se suma la acción potenciadora a nivel de las células del sistema inmune del factor estimulante de colonias de granulocitos y macrófagos (GM-CSF).

La vacuna se muestra eficaz en la medida que obtenga una mayor respuesta de las células T contra la fosfatasa ácida expresada a nivel del tumor, luego de reinfundidas las células del propio paciente.

Los autores ponen en marcha el ensayo IMPACT, estudio aleatorizado 2.1, doble ciego, controlado con placebo, tendiente a confirmar beneficios en la supervivida de los CPRC tratados con Sip-T.

Los pacientes son sometidos a tres leucaféresis las semanas 0, 2 y 4. Tres días más tarde de cada feresis y luego de preparada la vacuna se procede ya sea a la infusión de Sip-T o de placebo. (Figura 6)

Sobre un total de 512 pacientes estudiados, 341 correspondieron al grupo de Sip-T. La mediana de seguimiento fue de 34.1 meses. La reducción relativa del riesgo de muerte fue del 22% en aquellos que recibieron Sip-T comparados con el grupo bajo placebo. La mediana de supervivida llega a 25.8 meses en los vacunados y 21.7 meses en el grupo placebo.

La probabilidad de supervivida a los 36 meses luego de la randomización fue 31.7% en el grupo con Sip-T y 23% en el grupo placebo.

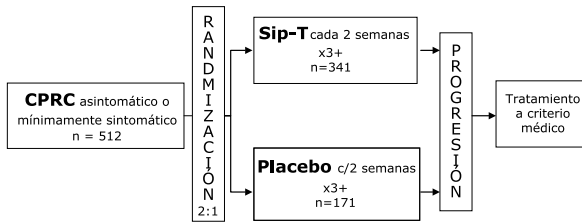
Por su parte el tiempo de progresión objetiva de la enfermedad fue similar en ambos grupos: 3.7 vs. 3.6 meses respectivamente. Este hecho de difícil interpretación se explicaría por lo retardado del comienzo de la respuesta antitumoral luego de la inmunoterapia activa en relación con la progresión objetiva de la enfermedad, que ocurre precozmente en los CPRC.

Los efectos adversos fueron más frecuentes en el grupo con Sip-T: fiebre, cefaleas, mialgias, síndrome simil influenza e hipertensión. Las complicaciones cerebro-vasculares llegaron al 2.4% en la población tratada con Sip-T contra 1.8% en el grupo placebo.

### Futuro inmediato

Los años 2010-2011 marcan claros progresos en el tratamiento de los CPRC, tal cual lo mostraron los ensayos analizados. Sin embargo, el impacto en la supervivida en esta población es relativamente modesto, oscilando entre 2 y 4 meses. Por ello se conti-

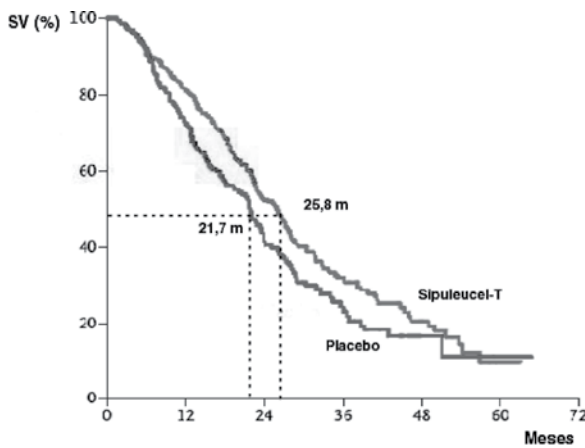
FIGURA 5. Ensayo IMPACT



Objetivo primario: Sobrevida global

Objetivo secundario: Tiempo de progresión  
Seguridad

GRÁFICA 3. Sobrevida global



núan explorando nuevas moléculas que en un futuro inmediato seguramente permitirán ampliar el espectro terapéutico del CPR. Es así que se avanza con tratamientos hormonales de segunda generación, citostáticos, inmunoterápicos, tratamientos dirigidos contra blancos moleculares y productos radiactivos. Se hará un breve recorrido sobre algunos de estos productos, considerando especialmente los que parecen más promisorios.

### Hormonoterapia

En dicho terreno hay dos agentes que en estudios preliminares Fase I/II alientan a continuar con la investigación clínica.

1. TAK-700, inhibidor selectivo de CYP17 capaz de reducir la síntesis intracrónica de T. En una pequeña serie de 14 casos de CPRC, con la administración vía oral de 400 mgr. dos veces al día se lograron descensos del PSA mayores al 50% en el 70% de los pacientes tratados.

Sus efectos adversos son escasos, siendo la fati-

ga el más frecuente, se señalan también náuseas, constipación y anorexia.<sup>15</sup>

2. MDV 3100, antiandrógeno de segunda generación muestra una afinidad por los RA cinco veces mayor que la bicalutamida. Tiene la ventaja adicional de no poseer los efectos agonistas de otros antiandrógenos, capaces de estimular el crecimiento tumoral. Actúa inhibiendo la translocación nuclear andrógeno dependiente, induciendo la apoptosis.

Su actividad se evaluó en un estudio Fase I/II con 140 CPRC en recaída luego de quimioterapia o de ketoconazol. La dosis máxima tolerada fue de 240 mgr día. Con esa dosis el descenso del PSA a más del 50% se observó en el 56% de los pacientes, siendo el descenso algo menor en aquellos tratados previamente con ketoconazol. Las respuestas parciales objetivas se lograron en el 22% de los casos.

Los efectos adversos más frecuentes fueron fatiga y astenia.<sup>16</sup>

Tanto con TAK-700 como con MDV-3100 se han puesto en marcha ensayos fase III aleatorizados para evaluarlos frente a placebo.

### Quimioterapia

En el área de los agentes citostáticos se avizoran nuevos quimioterápicos que emergen como efectivos en los CPRC. Se destaca la familia de las epotilonas, dentro de la cual aparece la Ixabepilona como el agente de mayor significación. Es un fuerte promotor de la polimerización de tubulina, con aumento de la estabilidad de los microtúbulos, induciendo tanto la detención del ciclo celular en G2-M como la apoptosis.

El SWOG puso en marcha un ensayo con 48 pacientes.<sup>17</sup> Su objetivo primario fue determinar las respuestas del PSA administrando ixabepilona a dosis de 40 mg/m<sup>2</sup> i.v. cada 21 días. En el 33% de los pacientes la respuesta del PSA se evidenció a las 7 semanas de iniciado el tratamiento.

Los efectos colaterales más frecuentes correspondieron a neutropenia, neuropatía sensitiva y síndrome gripal.

En base a estos resultados se planea evaluar a la Ixabepilona en un estudio fase III contra mitoxantrona en pacientes recaídos luego de docetaxel.

### Inmunoterapia

El manejo del sistema inmunitario es una estrategia en pleno desarrollo en el tratamiento del CPRC. Dentro de los ensayos en curso uno de los más alen-

tadores es el correspondiente al anticuerpo monoclonal ipilimumab. Este anticuerpo aumenta la inmunidad antitumoral al unirse al antígeno CTLA-4 expresado en la superficie de los linfocitos T. La unión del CTLA-4 con su ligando específico determina un impulso inhibitorio de la respuesta inmune. La acción del ipilimumab se ejerce bloqueando al CTLA-4 y por un mecanismo de freno inhibitorio se estimula en forma positiva al sistema inmunitario.

En uno de los primeros ensayos clínicos se utilizó el Ipilimumab como monodroga a razón de 3 mg/k en portadores de CPRC. Se trataron 14 pacientes, logrando respuesta en 2 de ellos que experimentaron descensos de PSA mayores a 50%. Adicionalmente 8 de los 14 tratados, también respondieron pero con descensos del PSA menores al 50%.<sup>18</sup>

Hay otros estudios en curso con ipilimumab. Uno de estos explora la asociación con radioterapia. En otro se combina el anticuerpo con docetaxel.

### Terapia contra blancos moleculares

Es sabido que la angiogénesis juega papel importante en el crecimiento y desarrollo tumoral. En dicho proceso participa el factor de crecimiento del endotelio vascular (VEGF). El bloqueo del receptor ejercido por los antiangiogénicos ha mostrado efectos antitumorales en modelos experimentales de CP.

Actualmente hay en curso ensayos fase II con Bevacizumab.<sup>19</sup> También se están explorando los anti-tirosin kinasa sunitinib y sorafenib.<sup>20,21</sup> Se esperan resultados positivos con algunos de estos productos que permitan avanzar en la investigación con estudios fase III.

### Tratamientos radioactivos

Estos tratamientos apuntan al efecto de partículas alfa de alta energía actuando sobre su blanco: las metástasis óseas.

Recientemente se publicó el ensayo ALSYMP-CA, un fase III aleatorizado 2:1 comparando la inyección cada 4 semanas de radium-223 (Alpharadin) contra placebo. La población en estudio fue de CPRC previamente tratados con docetaxel, sintomáticos, con compromiso óseo y sin metástasis viscerales. En un análisis intermedio del protocolo, se insinuó el aumento en la supervivencia global en el grupo tratado: 14 meses vs. 11.2 para el placebo. Si bien los resultados deben considerarse preliminares, se piensa que el radium-223 puede llegar a ser un recurso valioso en los CPRC con metástasis óseas.<sup>22</sup>

## Conclusiones y expectativas

La expansión de los conocimientos sobre la peculiar biología del CPRC y los complejos mecanismos subyacentes que la condicionan: genéticos, bioquímicos e inmunitarios; así como el advenimiento de fármacos que han logrado superar la barrera de los resultados terapéuticos del docetaxel hace que se comiencen a considerar nuevas estrategias en la conducción del CPRC. Estas estrategias discurren buscando no solo optimizar el uso de esos agentes, sino en el diseño de mejores secuencias terapéuticas y en combinaciones más racionales de los nuevos productos. En este sentido H. I. Scher propone un novedoso algoritmo terapéutico para el CPRC, cuyos diferentes eslabones y sus correspondientes resultados deberían ser confirmados en próximos ensayos clínicos.<sup>23</sup>

Es también una futura vía de investigación la inclusión de biomarcadores predictivos que lleven a la definición de subgrupos tumorales, capaces de responder con mayor especificidad a cada fármaco con máxima eficacia y menor toxicidad.

Finalmente, hay un capítulo que no se puede soslayar cuando se amplía el arsenal terapéutico incorporando nuevas drogas. Estos productos en pleno desarrollo y de potencial aplicación práctica son de costo muy elevado. Por tanto se hace necesario movilizar al sistema de salud, la industria farmacéutica y la población en general con el objetivo de definir una política asistencial compatible con la eventual ganancia clínica en cada uno de los pacientes y los recursos económicos, siempre finitos, de los presupuestos sanitarios.

## Bibliografía

1. Jemal A, Siegel R, Ward E, et al. Cancer statistics, 2009. *CA Cancer J Clin* 2009; 59: 225-49.
2. Barrios E, Vassallo J A, Alonso R, et al. III Atlas de Incidencia de Cáncer en el Uruguay 2002-2006. CHLCC. 2010; p 199.
3. Whitmore WF. The natural history of prostatic cancer. *Cancer* 1973;32:1104-12
4. Scher HI and Heller G. *Urology* 2000; 55(3): 323-27.
5. Huggins C, Stevens R E, Hodges C V. Studies on prostate cancer: II. The effects of castration on advanced carcinoma of the prostate gland. *Arch Surg* 1941; 43: 2009-22
6. Petrylak DP, Tangen CM, Hussain MH, et al. Docetaxel and estramustine compared with mitoxantrone and prednisone for advanced refractory prostate cancer. *N Engl J Med* 2004; 351: 1513-20.
7. Tannock IF, de Wit R, Berry WR, et al. Docetaxel plus prednisone or mitoxantrone plus prednisone for advanced prostate cancer. *N Engl J Med* 2004; 351: 1502-12.
8. Tannock IF, Osoba D, Stockler MR, et al. Chemotherapy with mitoxantrone

- plus prednisone or prednisone alone for symptomatic hormone-resistant prostate cancer. A Canadian randomized trial with palliative end points. *J Clin Oncol* 1966; 14: 1756-64.
9. Aller AW, Kraus LA, Bissery MC. In vitro activity of TXD258 in chemotherapy resistant tumor cell lines. *Proc Am Assoc Cancer Res.* 2000; 41: 303 (abstr 1923).
  10. Bisserry MC, Bouchard H, Riou JF, et al. Preclinical evaluation of TXD258, a new taxoid. *Proc Am Assoc Cancer* 2000; 41: 214 (abstr 1364).
  11. de Bono JS, Oudard S, Ozguroglu M, et al. Prednisone plus cabazitaxel or mitoxantrone for metastatic castration-resistant prostate cancer progressing after docetaxel treatment: a randomised open-label trial. *Lancet* 2010; 376: 1147-54.
  12. Danila DC, Morris MJ, de Bono JS, et al. Phase II multicenter study of abiraterone acetate plus prednisone therapy in patients with docetaxel-treated castration resistant prostate cancer. *J Clin Oncol* 2010; 28: 1496-501.
  13. de Bono JS, Logothetis CJ, Molina A, et al. Abiraterone and increased survival in metastatic prostate cancer. *N Engl J Med* 2011, 363: 1995-2005.
  14. Kantoff PW, Higano CS, Shore ND, et al. Sipuleucel-T immunotherapy for castration-resistant prostate cancer. *N Engl J Med* 2010; 363: 411-22.
  15. Dreicer R, Agus DB, MacVicar GR, et al. Safety, pharmacokinetics, and efficacy of TAK-700 in castration-resistant metastatic prostate cancer: a phase I/II open label study. *Genitourin Cancer Symp Proc* 2010; 89: abstract 103.
  16. Scher HI, Beer TM, Higano CS, et al. Antitumor activity of MDV3100 in castration-resistant prostate cancer: a phase 1-2 study. *Lancet* 2010; 375: 1437-46.
  17. Hussain M, Tangen CM, Lara PN, et al. Ixabepilone (Epothilone B Analogue BMS-247550) Is active in chemotherapy-naive patients with hormone-refractory prostate cancer: A South West Oncology Trial SO111. *J Clin Oncol* 2005; 8724-29.
  18. Small EJ, Tchekmedyan NS; Rini BI, et al. A pilot trial of CTLA-4 blockade with human anti CTLA-4 in patients with hormone-refractory prostate cancer. *Clin Cancer Res* 2007; 13(6): 1810-15.
  19. Di Lorenzo G, Figg W, Fossa S, et al. Combination of bevacizumab and docetaxel in docetaxel-pretreated hormone-refractory prostate cancer: a phase 2 study. *Eur Urol* 2008;54: 1089-96
  20. Sonpavde G, Periman PO, Bernold D, et al. Sunitinib malate for metastatic castration-resistant prostate cancer after docetaxel based chemotherapy. *Ann Oncol* 2010; 21: 319-24.
  21. Safarenijad MR. Safety and efficacy of sorafenib with castrate resistant prostate cancer. *Urologic Oncol* 2008; 28: 21-27.
  22. Parker C, Heinrich D, O'Sullivan JM; et al. Overall survival benefit of Radium-223 Chloride (Alpharadin) in the treatment of patients with symptomatic bone metastases in castration-resistant prostate cancer (CRPC): a phase III randomized trial (ALSYMPCA). *Eur J Cancer* 2011; 47(S2): 3.
  23. Scher H.I, Morris M J, Basch E, et al. End points an outcome in castration-resistant prostate cancer: From clinical trials to clinical practice. *J Clin Oncol* 2011; 29: 3695-3704.

# 1<sup>er</sup>. Congreso Uruguayo Tabaco o Salud

## V Encuentro Argentino-Uruguayo y I Foro Regional de Cooperación Sur – Sur

### Ps. Soc. Amanda Sica

Coord. Cursos Tratamiento del Tabaquismo. Área de Capacitación Técnico Profesional – Comisión Honoraria de Lucha contra el Cáncer. Delegada por la CHLCC ante la Comisión Asesora para el Control del Tabaco del MSP  
Delegada por la CHLCC ante el Centro de Cooperación Internacional para el Control del Tabaco  
Presidenta Sociedad Uruguaya de Tabacología. [www.tabacoosalud.com](http://www.tabacoosalud.com)



En el mes de agosto pasado, entre los días 21 y 23, tuvo lugar en la ciudad de Colonia, el 1<sup>er</sup>. Congreso Uruguayo Tabaco o Salud, V Encuentro Argentino-Uruguayo y I Foro Regional de Cooperación Sur – Sur.

Esta actividad se desarrolló en el Hotel Sheraton Colonia Golf & Spa Resort de Colonia del Sacramento, bajo la Presidencia de Honor del Dr. Tabaré Vázquez, la Presidenta Prof. Agda. Beatriz Goja, y Secretario Dr. Miguel Asqueta.

El Congreso fue organizado por la Sociedad Uruguaya de Tabacología (SUT) y el Centro de Investigación para la Epidemia del Tabaquismo (Ciet), con la Coorganización del Ministerio de Salud Pública. Asimismo se contó con el apoyo de la Agencia Uruguaya de Cooperación Internacional (AUCI) y el recientemente creado Centro de Cooperación Internacional para el Control del Tabaco (CCICT).

Realizaron la Apertura la Sra. Ministra de Salud Pública Dra. Susana Muñiz, el Sr. Intendente de Colonia Dr. Walter Zimmer, y el Sr. Decano de la Facultad de Medicina de la Universidad de la República, Prof. Dr. Fernando Tomasina.

El objetivo de estas actividades buscó estimular el intercambio de experiencias y conocimientos, estrechar vínculos entre colegas de la región y sensibilizar a los profesionales del equipo de salud de nuestro país a involucrarse en el control de esta enfermedad.

Los contenidos de las actividades estuvieron dirigidos a

todos los profesionales del equipo de salud; especialistas en el tratamiento del tabaquismo, profesionales del área de salud mental: psicólogos y psiquiatras, médicos clínicos y especialistas, en particular médicos de familia, neumólogos, cardiólogos, oncólogos, odontólogos, licenciados y auxiliares de enfermería, sociólogos y especialistas del área de la comunicación.

El evento contó con la participación de destacados especialistas nacionales e internacionales de reconocida trayectoria. Participaron en el mismo más de 200 congresistas provenientes de nuestro país y de la región, quienes realizaron interesantísimos aportes a través de la presentación de trabajos como Posters o ejemplos de abordajes del tema, a través de Experiencias Comunitarias. Asimismo se presentaron videos de aplicación didáctica de Argentina y Brasil sumamente enriquecedores para nuestra tarea.

Durante el V Encuentro Argentino-Uruguayo se abordó el tema del cigarrillo electrónico, presentado a través de representantes de los dos países, en la modalidad de “Controversias”, lo que permitió visualizar claramente el estado de ambivalencia desde el punto de vista científico, en el que aún se encuentra el tema.

En el marco del Congreso se realizó el Foro de Cooperación Sur-Sur al que asistieron veinticinco delegados de los Ministerios de Salud de trece países de la región, representantes

de Organizaciones No Gubernamentales y de Organizaciones Científicas. Esta actividad fue organizada por el Centro de Cooperación Internacional para el Control del Tabaco dependiente del Ministerio de Salud Pública, junto a la Agencia Uruguaya de Cooperación Internacional.

El Centro, organismo recientemente creado a solicitud de la Secretaría para el Convenio Marco del Control del Tabaco de la Organización Mundial de la Salud fue presentado por la Directora del mismo, Dra. Silvina Echarte, como un Centro de suministro e intercambio de información (*knowledge hub*).

El Foro se centró en la sensibilización de los decisores de políticas sanitarias presentes, con el fin de estimular la implementación de las medidas contempladas en el Convenio Marco para el Control de Tabaco. Se abrió un espacio de construcción e intercambio entre los participantes, sobre los desafíos y rol que el Centro deberá desempeñar en el futuro.

Es importante destacar, que han sido creados dos Centros más (Australia y Finlandia) de las mismas características. Se han elegido países que han sido pioneros en la implementación del Convenio (CMCT) y que dada la experiencia, podrán asistir a otros a procurar los mismos logros. Por tal razón, nuestro país se debe sentir orgulloso de haber sido elegido para cumplir este rol en el concierto internacional.

Las autoridades del congreso consideraron que se alcanzaron los objetivos planteados ampliamente; los resultados han sido altamente positivos.

A partir de estos eventos, podemos considerar que se abre una nueva etapa en el abordaje del control del tabaco en nuestro país y confirmamos que todo lo que se relaciona con el control del tabaco coloca al Uruguay en un lugar destacado a nivel internacional.

# Programa de screening organizado de cáncer de mama en Rivera

## Introducción

A nivel mundial, el cáncer de mama es la neoplasia de mayor incidencia y mortalidad en las mujeres, habiendo representado el 23% (1.38 millones) del total de nuevos casos de cáncer y el 14% (458400) del total de muertes por cáncer durante el año 2008 <sup>(1, 2, 3)</sup>.

Aproximadamente la mitad de los casos y 60% de las muertes por esta enfermedad ocurren en países en vías de desarrollo económico. En general, las tasas de incidencia son altas en los países del noroeste europeo, Oceanía y América del norte; intermedias en América del sur, el Caribe y el norte de África y bajas en los países del África subsahariana y Asia. Los factores que contribuyen a esta variabilidad internacional en las tasas de incidencia del cáncer de mama están basados en diferencias en factores reproductivos y hormonales y en el acceso a servicios de detección precoz de la enfermedad <sup>(4)</sup>.

En nuestro país el cáncer de mama (CM) es la principal causa de muerte por cáncer en la mujer y con exclusión del cáncer de piel no melanoma es el cáncer más frecuente en el sexo femenino, dando cuenta de aproximadamente 663 muertes por año (período 2004-2008) y 1800 casos nuevos al año (período 2002-2006) <sup>(4, 5)</sup>. Estos datos posicionan a Uruguay como uno de los países de mayor incidencia y mortalidad por cáncer de mama en el mundo y el primero en Latinoamérica, confiriéndole un perfil oncológico similar al de los países económicamente desarrollados de Occidente <sup>(6)</sup>.

La detección temprana del cáncer de mama a través del uso de la mamografía ha demostrado disminuir la mortalidad y aumentar las opciones de tratamiento de las pacientes durante los últimos 25 años en América del Norte y Europa, si bien esta estrategia puede resultar económicamente prohibitiva y difícil de implementar en muchos de los países en vías de desarrollo económico <sup>(7, 8)</sup>.

La alta incidencia y mortalidad por cáncer de mama en nuestro país y los resultados de las campañas internacionales de prevención y detección precoz de patología mamaria mediante el uso de mamografía con su impacto positivo demos-

trado en la disminución de la mortalidad, hacen esenciales la implementación a nivel local de campañas de prevención y detección precoz de esta patología para disminuir la mortalidad de las mujeres uruguayas por cáncer mamario.

En este sentido, existe en nuestro país un programa oportunista de mamografías, denominado "Dr. Raúl Leborgne" y creado por la comisión Honoraria de Lucha contra el Cáncer <sup>(9)</sup> para la detección precoz de cáncer de mama, que prevé la concientización de la población femenina en edad de riesgo, sobre la conveniencia de realizar exámenes periódicos de mama y la instalación de equipos de mamografía en los diferentes departamentos. La implementación de las acciones comprendidas en este programa se realiza con la intervención de las direcciones departamentales de salud, las instituciones de asistencia médica colectiva, y las intendencias municipales, tendientes a llevar a la práctica las campañas de mamografías, además de garantizar la atención de las patologías detectadas, su seguimiento y la vigilancia epidemiológica.

A nivel legislativo, la ley 17.242 establece el derecho de la mujer a un día de licencia paga al año para la realización de una mamografía para mujeres de entre 40 y 59 años de edad sin costo cada 2 años. Por otra parte, el decreto 571/006 incorpora como requisito para el carné de salud básico que todas las mujeres de entre 40 y 59 años presenten mamografía al día.

Sin embargo, la efectividad de los programas nacionales de *screening* varía debido a diferencias en la cobertura de la población femenina, la calidad de la mamografía, el tratamiento y otros factores, habiendo quedado demostrado que los programas organizados de *screening* son más efectivos en la reducción de la mortalidad por cáncer de mama que los programas de *screening* esporádicos en grupos seleccionados de mujeres <sup>(10)</sup>.

## Objetivos

Crear un programa estratégico y organizado de *screening* para



la detección oportuna del cáncer de mama con el objetivo de disminuir la morbilidad y la mortalidad por esta patología en el departamento de Rivera.

## Material y Métodos

### POBLACIÓN OBJETIVO

El proyecto aspira a la participación de todas las mujeres del departamento de Rivera comprendidas en el rango etario de 50 a 69 años. Participarán del proyecto los centros de salud del sub-sector privado: mutualistas CASMER y COMERI y del sub-sector público: ASSE. La participación de estas 3 instituciones en el proyecto garantiza por lo tanto la inclusión de todas las mujeres comprendidas dentro de la población objetivo del departamento.

Como estimativo, de acuerdo a datos proporcionados por el sistema nacional de salud, la población de usuarias de entre 50 y 69 años comprendidas dentro del sistema de salud del departamento de Rivera (teniendo en cuenta el sub-sector público y el sub-sector privado) es de 10.000 mujeres aproximadamente. Dado que la meta del proyecto es captar al 80% de estas mujeres en principio, estaríamos hablando de una población de alrededor de 8000 usuarias.

Se estima que para realizar el screening de 8000 mujeres con este proyecto, el programa deberá funcionar de lunes a viernes asistiendo a 20 usuarias por día y realizando 100 mamografías por semana, completando el objetivo a este ritmo en 24 meses.

### RECURSOS HUMANOS

1. **Médicos:** Actualmente, los profesionales que se desempeñan en la detección y tratamiento de la patología mamaria incluyen a ginecólogos, cirujanos y oncólogos médicos. El proyecto prevé la participación de éstos actores y de los médicos del primer nivel de atención (que ya se desempeñan en las instituciones participantes) como técnicos entrenados en el diagnóstico del cáncer de mama, planteándose eventualmente el entrenamiento de recursos humanos adicionales si fuera necesario para atender el volumen de usuarias incluidas. El médico entrenado realizará el ECM y recolectará los datos que deberá además ingresar a la base de datos electrónica.
2. **Cantidad de médicos y carga horaria:** Para la población objetivo mencionada, sería deseable una carga horaria de al menos 2 horas (de lunes a viernes) donde vieran 5 usuarias por hora. En 4 horas verían 20 usuarias.
3. **Personal de Enfermería:** El papel del personal de enfermería es fundamental en este programa acompañando al médico para agilizar la consulta.
4. **Técnicos Imagenólogos:** la realización de las mamografías estará a cargo de técnicos imagenólogos adiestrados en la realización de este estudio. Se prevé que estos realicen 10 mamografías por turno (20 por día) en dos tur-

nos de lunes a viernes, llegando así a 100 mamografías por semana. Se valorará si los cargos de imagenólogos en los centros participantes son capaces de satisfacer la demanda de estudios previstos o si se requerirá la generación de nuevos cargos.

5. **Técnico/s en registros médicos:** se encargará/n de mantener la base de datos y de citar a las pacientes que así lo requieran además de realizar el seguimiento telefónico de las pacientes que sean derivadas para técnicas diagnósticas o terapéuticas en su centro asistencial. Se prevé para este puesto una carga horaria de 6 horas diarias de lunes a viernes.
6. **Personal administrativo/secretaría:** se encargará del soporte administrativo del programa.
7. **Informático:** participará en la creación de una base de datos en la que se ingresarán todos los datos recolectados y podrá requerirse su participación para solucionar problemas que surjan durante el desarrollo del programa.

### RECURSOS MATERIALES

#### Unidad de Patología mamaria

Se prevé la creación de un lugar físico común para el desarrollo del programa, de manera de poder trabajar en forma centralizada con una secretaría y una coordinación específica. Es imprescindible que se centralice la información en lo local y que las usuarias tengan un lugar, una persona a quien dirigirse y un teléfono con el cual comunicarse en caso de dudas.

**Mamógrafos:** Los 3 centros cuentan con un mamógrafo cada uno. Se prevé además la utilización de un mamógrafo móvil para garantizar el acceso al programa de la población de las ciudades de la periferia del departamento y de las zonas rurales. Se verificará previo al inicio del programa la calidad de todos los mamógrafos, la cual debe ser similar para homogeneizar resultados.

## Implementación del Programa

El proyecto tendrá dos sectores de actividades y resultados:

- *Brazo del área sanitaria.*
- *Brazo del área comunitaria.*

### Brazo del área sanitaria

El brazo del área sanitaria consta a su vez de los siguientes componentes:

- **Sensibilización y capacitación de los profesionales y de todo el equipo de salud.** Se capacitará a los profesionales participantes de proyecto por técnicos en la materia de manera que sean capaces, y efectivamente examinen a las usuarias que concurran a sus consultas de screening. También se entrenará en el llenado de la historia clínica protocolizada para tal fin y su ingreso a una base de datos informatizada.

- **Creación de un algoritmo o ruta de seguimiento para las usuarias.** La entrada de las usuarias objetivo al proyecto sería mediante el acceso a una consulta de detección precoz de cáncer de mama, en la cual se le realizará una historia clínica detallada buscando factores de riesgo y un Exámen Clínico Mamario (en adelante ECM).

Las usuarias concurrirán a la consulta previa cita coordinada y, en lo posible, se les dará fecha en el período post menstrual para poder realizar un examen más confiable.

El médico y el personal de enfermería entrenados realizarán una historia clínica protocolizada, sencilla y estrictamente dirigida a detectar factores de riesgo, así como también el médico realizará el ECM (ambos son requisitos obligatorios para considerar que la consulta está completa). Los datos recolectados serán ingresados a una base de datos electrónica creada para tal fin.

En esta consulta se coordinará en lo posible fecha y hora para la realización de la mamografía en su centro de asistencia (ASSE o mutual).

Una vez realizada la mamografía se verá su resultado y se volcará a una ficha donde podrán compararse los resultados de uno y otro examen de manera de evaluar su efectividad.

Luego de la primera consulta, la usuaria quedará registrada en un sistema de control y seguimiento que garantice citar a las pacientes que así lo requieran para nuevos controles y realizar el seguimiento de las pacientes derivadas a su centro de asistencia con diagnóstico presuntivo de patología mamaria, garantizando su tratamiento adecuado en tiempo y forma.

- **Creación de un lugar físico para el programa.** Se creará un lugar físico específico para el programa que podrá denominarse "Centro para el diagnóstico precoz de patología mamaria" en el que se desempeñarán los técnicos participantes: médicos, enfermería, técnico/s en registros médicos y personal administrativo, donde se centrará la atención de forma de homogeneizar resultados y se custodiará la información recolectada de las pacientes, así como se generará un sistema para la asignación de consultas y el seguimiento de las pacientes que así lo requieran. De esta manera todo el departamento tendrá una única referencia para la temática y con una sola persona como secretaria, con adecuada capacitación, que podrá dar respuesta a todas las áreas del proyecto.

## Brazo del área comunitaria

El brazo del área comunitaria se divide en:

1. **Sensibilización a la comunidad acerca del tema de manera de que las usuarias accedan a participar del programa:** campaña en radios, folletería en consultorios médicos, cartelería, redes sociales, etc.

2. **Educación de la comunidad** acerca de los factores de riesgo para que comprendan la necesidad de hacerse el control **para detectar precozmente el cáncer de mama y para que conozcan factores de riesgo para el desarrollo del cáncer de mama:** charlas mensuales sobre prevención, por ejemplo.

## Conclusiones

Al finalizar el programa se espera concluir que:

- Es posible realizar un programa de screening organizado de cáncer de mama en nuestro país.
- Esta estrategia logra disminuir la morbi-mortalidad por cáncer de mama en el departamento de Rivera.
- La transferencia de este programa para abarcar a todo el país puede eventualmente lograr un impacto positivo en la morbi-mortalidad por cáncer de mama en Uruguay.

## Bibliografía

- Jemal A, Bray F, Center MM, Ferlay J, Ward E, Forman D.
- Global cancer statistics. CA Cancer J Clin. 2011 Mar-Apr;61(2):134.
- Jemal A, Center MM, Desantis C, Ward EM. Global patterns of cancer incidence and mortality rates and trends. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. 2010;19:1893-1907.
- Mackay J, Jemal A, Lee NC, Parkin DM. The Cancer Atlas. Atlanta, GA: American Cancer Society; 2006.
- Barrios E, Vassallo, JA, Alonso R, Garau M, Musetti C. III atlas de incidencia del cáncer en el Uruguay 2002-2006. Comisión Honoraria de Lucha Contra el Cáncer, Registro Nacional de Cáncer, 2010.
- Barrios E, Vassallo, JA, Alonso R, Garau M, Musetti C. IV atlas de mortalidad por cáncer en el Uruguay 2004-2008. Comisión Honoraria de Lucha Contra el Cáncer, Registro Nacional de Cáncer, 2012.
- Vassallo, J.A.; Barrios, E. Actualización Ponderada de los Factores de Riesgo del Cáncer. Montevideo: Comisión Honoraria de Lucha contra el Cáncer, 2003
- Anderson BO, Yip CH, Ramsey SD, et al. Breast cancer in limited-resource countries: health care systems and public policy. Breast J. 2006;12 (suppl 1):S54-S69.
- Autier P, Boniol M, La Vecchia C, et al. Disparities in breast cancer mortality trends between 30 European countries: retrospective trend analysis of WHO mortality database. BMJ. 2010;341:c3620.
- Comisión Honoraria de Lucha contra el Cáncer. Programa de Mamografías "Dr. Raúl Leborgne". Acceso online el 29/07/13 [http://www.comisioncancer.org.uy/uc\\_133\\_1.html](http://www.comisioncancer.org.uy/uc_133_1.html)
- International Agency for Research on Cancer. Mammography Screening can reduce death from breast cancer. IARC Press Release Nro 139. 19 March 2002. Disponible Online <http://www.iarc.fr/en/media-centre/pr/2002/pr139.html>

## Trabajos libres

### NIVEL DE ARNm-BRCA1 COMO FACTOR PRONÓSTICO EN CÁNCER DE MAMA ESPORÁDICO

Zanetti J<sup>1</sup>, Manrique G<sup>1</sup>, Heinzen S<sup>1</sup>, Cancela P<sup>1</sup>, Alonso I<sup>2</sup>, Artagaveytia N<sup>1</sup>.

<sup>1</sup> Departamento Básico de Medicina, Hospital de Clínicas; <sup>2</sup> Curioterapia, CHPR

**Introducción.** BRCA1 es un gen supresor tumoral que codifica una proteína multifuncional que participa en la reparación del ADN entre otras funciones. Las mutaciones somáticas de BRCA1 son poco frecuentes en el cáncer de mama esporádico. Sin embargo, se han descrito varios mecanismos de disfunción de BRCA1, entre ellos la localización intracelular aberrante de la proteína y niveles disminuidos de expresión. En este sentido, la determinación de los niveles de ARN mensajero de BRCA1 (ARNm-BRCA1) a nivel tumoral permitiría evaluar la disfunción del gen. **Objetivo.** Cuantificar el ARNm-BRCA1 por técnica de transcripción reversa y posterior reacción en cadena de la polimerasa cuantitativa (Q-RT-PCR) en tumores de mama esporádicos y correlacionarlo con parámetros clínico-patológicos y evolución de las pacientes. **Materiales y Métodos.** Los ARNs fueron obtenidos a partir de tejidos congelados (N= 52) y parafinados (N 8). Se cuantificó la expresión relativa de ARNm-BRCA1 mediante Q-RT-PCR con sondas TaqMan utilizando  $\beta$ -Actina como gen de referencia endógeno y la línea celular MDA-MB 231 como control positivo. Se analizaron las asociaciones entre los niveles de ARNm-BRCA1 y otros parámetros moleculares (contenido de receptores de estrógeno (RE) y progesterona (RP), Akt activada (pAKT) y REGF) mediante la prueba de correlación de rangos de Spearman, así como con características clínico-patológicas mediante la prueba de  $\chi^2$ . Para analizar supervivencia libre de enfermedad (SVLE) y supervivencia global (SVG) se construyeron cur-

vas de Kaplan Meier y se compararon mediante el test de Log Rank. Los tests se consideraron significativos con  $p < 0,05$ . **Resultados.** Se detectó ARNm-BRCA1 en todas las muestras tumorales. La mediana de expresión relativa fue de 0,37 (rango 0,08 a 4,03). No se encontró correlación entre el nivel de ARNm-BRCA1 y el contenido de RE, RP y pAKT, así como tampoco con el tamaño tumoral, grado histológico, status ganglionar y edad. Sin embargo, se observó una correlación directa entre la expresión de ARNm-BRCA1 y el contenido de REGF (n= 26,  $p = 0,029$ ). Luego de un seguimiento a 120 meses los niveles tumorales de ARNm-BRCA1 menores a 0,20 se asociaron a una menor SVLE ( $p = 0,001$ , N= 41) y SVG ( $p = 0,001$ , N= 41). **Conclusiones.** Se logró detectar y cuantificar el transcrito de BRCA1 en tumores mamarios. Nuestro estudio sugiere que bajos niveles de expresión de BRCA1 se correlacionarían con una mala evolución de las pacientes, por lo que BRCA1 se perfilaría como un marcador pronóstico. No obstante, sería necesario confirmar este hallazgo con estudios que incluyan un mayor número de casos.

Agradecimientos: Dr. Cuello y Dra. Delgado por proveer las sondas TaqMan

### PRIMER BANCO DE TUMORES SÓLIDOS DE URUGUAY. IMPORTANCIA, GESTIÓN Y RESULTADOS A SEIS AÑOS DE SU CREACIÓN

Dra. N. Artagaveytia, Dra. A. Della Valle, Dra. M. Menini, Dra. F. Neffa, Lic. G. Fernández, Lic. C. Vergara, Dr. C. Sarroca, Lic. G. Sapone, Dr. G. Ardao.

Hospital Central de las Fuerzas Armadas

**Introducción.** Los bancos de tejidos tumorales constituyen infraestructuras fundamentales para el desarrollo de investigación básica y clínica. La colecta, al-

macenamiento y distribución de bioespecímenes de alta calidad (tejido tumoral, ADN, otros) es esencial para el desarrollo de biomarcadores, nuevas drogas blanco específicas, lo que permite un avance en la medicina básica y traslacional. **Objetivo.** Describir el estado actual del Banco de Tumores criopreservados del Hospital Central de las Fuerzas Armadas (BT-H.C.FF.AA). **Material y Métodos.** En el año 2008 se creó oficialmente el Primer Banco de Tumores Sólidos Criopreservados de Uruguay en el H.C.FF.AA. Se obtuvo la autorización del Instituto Nacional de Donación y Trasplante con quien se co-creó el consentimiento informado (CI) para los pacientes que quisieran donar una muestra tumoral, en forma anónima y que no pusiera en riesgo la evaluación diagnóstica. Inicialmente se implementó la conservación en freezers de nitrógeno líquido que posteriormente se sustituyeron por freezers mecánicos a  $-140\text{ }^{\circ}\text{C}$ . Se instaló un sistema eléctrico de alarmas en caso de fallas en el sistema, conectado por vía telefónica a los responsables del Banco. Se estableció un manual de procedimientos operativos estandarizados de recolección de muestras de tejido y sangre, considerando un tiempo de isquemia fría menor a 30 minutos, congelación en nitrógeno líquido (*snap freezing*) y traslado al BT-H.C.FF.AA. para criopreservación permanente. Se protocolizó la recolección de cáncer de colon, recto, mama, estómago, esófago, sarcomas, páncreas, vía biliar, paratiroideos y tiroideos. Se incluyen como donantes a todos los pacientes operados de coordinación que hayan firmado previamente el CI. Se ingresa la información en una base de datos propia del Banco y se consigna el seguimiento clínico del paciente en forma trimestral. **Resultados.** Hemos recolectado un total de 2127 muestras criopreservadas de 303 pacientes usuarios del H.C.FF.AA. El tiempo de congelamiento medio fue de 11 minutos. El BT-H.C.FF.AA. participa de un proyecto interinstitucional e internacional en cáncer de mama y se iniciarán dos proyectos nacionales en 2015, uno en cáncer de colon y otro en cáncer de mama. **Conclusiones.** A través de la estandarización de los procedimientos, el control y aseguramiento de calidad en todo el proceso, el BT contribuirá a desarrollar investigación de calidad en cáncer en el Uruguay.

#### EXPERIENCIA DE LA UNIDAD DE MELANOMA DEL SOC-HC: ANALISIS PRELIMINAR DE 67 PACIENTES CON MELANOMA CUTÁNEO

Corrao E, Nicola A., Ubillos N., Acuña S., Castillo F., De Boni D., Nicoletti S., Larre Borges A., Krygier G.

Hospital de Clínicas, Montevideo, Uruguay.

**Introducción.** El melanoma cutáneo es una neoplasia maligna de los melanocitos. **Material y métodos.** Se confeccionó base de datos en forma electrónica, con el asesoramiento del Dpto. de Métodos Cuantitativos de la Cátedra de Biofísica de la Facultad de Medicina. Se incluyeron datos patronímicos, datos referentes al fototipo, la presencia de nevos, localización del tumor, tamaño, Breslow, síntoma que motivó la consulta, si estaba ulcerado o no y características anatomopatológicas. Se determinó el estado de mutación del gen BRAF (V600E) y se reportan los resultados iniciales de respuesta y tolerancia al vemurafenib, realización o no de los distintos tratamientos oncológicos disponibles, quimioterapia, radioterapia. **Resultados.** La media de edad de los mismos fue de 60,7. 32 son mujeres y 38 hombres. Cuarenta y cinco pacientes presentaban fototipo 2 o 3, ninguno se catalogó como 5 o 6. Cuatro no presentaban nevos. La presencia de nevos atípicos se detectó en 9 pacientes. Veinticuatro aparecen sobre nevo previo y 28 aparecen de novo. Veinticuatro se localizan en una zona de fotoexposición crónica. Ocho se presentaron diseminados al momento de la consulta, 5 se presentaron como carcinomas *in situ*, 19 como estadios II, 12 como estadios I y 3 como estadios III. Se pudo determinar el estado de mutación del gen BRAF en varios pacientes siendo positivo en tres de ellos. Dos recibieron vemurafenib por su enfermedad metastásica, destacándose la rápida respuesta inicial con muy buena tolerancia. Ocho pacientes utilizaron interferón, 5 de estos con criterio adyuvante y 3 con criterio paliativo. Ocho realizaron tratamiento de quimioterapia en algún momento de la enfermedad.

#### EVALUACIÓN DE LA CALIDAD DE LA ASISTENCIA EN UNA UNIDAD DOCENTE ASISTENCIAL DE MASTOLOGÍA DEL HOSPITAL DE CLÍNICAS

Richter L, Castillo C, Camejo N, Hernández A, Artagaveytia N, Castro T, Castillo A, Sciuto P, Laviña G, Bernachin J, Milans S, Lavista F, Bertini D, Delgado L.

Hospital de Clínicas «Dr. Manuel Quintela»

**Objetivos.** Valorar la calidad de la asistencia en la Unidad de Mastología del Hospital de Clínicas. **Métodos.** Estudio observacional retrospectivo que incluyó las pacientes diagnosticadas y tratadas por CM

en una Unidad Docente Asistencial de Mastología (UDAM) desde junio de 2009 hasta junio de 2014. Para valorar la calidad de la asistencia se utilizaron los indicadores propuestos por la Sociedad Europea de Mastología (EUSOMA) en 2010. **Resultados.** Se incluyeron 115 pacientes tratadas por cáncer de mama; la mediana de edad al momento del diagnóstico fue de 63 años (35–89). La distribución por estadios fue la siguiente: E0 2,5%, E I 25%, E II 43,5%, E III 22%, E IV 7%. El 64% de los tumores fue Receptores Hormonales (RRHH) positivo y HER2 negativo, 11% fue RRHH positivo y HER positivo, 11% triple negativo y 5% RRHH negativo y HER 2 positivo. En el 93% de los casos se cumplió con los criterios de calidad relacionados con el diagnóstico preoperatorio. El 95% de las pacientes contó con informe anatomopatológico completo. El 90% las pacientes fue valorada por un equipo multidisciplinario. En el tratamiento quirúrgico, radiante y sistémico, se cumplieron los criterios de calidad. Sin embargo, en el 40% de los casos el intervalo entre el diagnóstico y el primer tratamiento oncológico fue superior a 6 semanas y el número de estudios solicitados para valorar la extensión lesional fue excesivo en el 13% de las pacientes. **Conclusiones.** La atención recibida por las pacientes asistidas en nuestra UDAM en el periodo de referencia cumplió con la mayoría de los indicadores propuestos por EUSOMA. Se destaca la necesidad de mejorar el tiempo de espera entre el diagnóstico y el primer tratamiento oncológico.

#### TENDENCIAS DE LA MORTALIDAD EN CÁNCER DE PULMÓN – PERÍODO 1990–2009: UN ANÁLISIS MEDIANTE MODELOS EDAD–PERÍODO–COHORTE

Alonso R<sup>(1,2)</sup>, Garau M<sup>(1,2)</sup>, Musetti C<sup>(1)</sup>, Barrios E<sup>(1,2)</sup>

(1) Registro Nacional de Cáncer – Comisión Honoraria de Lucha Contra el Cáncer. (2) Departamento de Métodos Cuantitativos, Facultad de Medicina, Universidad de la República. Registro Nacional de Cáncer – Comisión Honoraria de Lucha Contra el Cáncer

**Introducción.** En Uruguay el cáncer de pulmón es actualmente el segundo cáncer más frecuente y la primera causa de muerte por cáncer en hombres. En mujeres ocupa el cuarto lugar en incidencia y ya constituye la tercera causa de muerte por cáncer. Las tendencias de las tasas de mortalidad por esta enfermedad exhiben en el período analizado (1990–2009) una gran dinámica. Dada la relevancia del problema, este análisis merece una atención especial en tanto que constituye una herramienta de singular valor no solo para explicar los cambios observados sino también a efectos de proyectar el impacto futuro de la enferme-

dad en términos de casos y las necesidades de recursos sanitarios para su control y tratamiento. **Objetivo.** Analizar la mortalidad por cáncer de pulmón en Uruguay en el período 1990–2009 mediante la utilización de modelos edad–período–cohorte. **Material y Métodos.** Se utilizaron las cifras ya comunicadas para cada año calendario por el Registro Nacional de Cáncer en el período definido. Esta información proviene del análisis de los certificados de defunción procedentes del Ministerio de Salud Pública. En el período se registraron 24.098 defunciones por cáncer de pulmón en todo el país (20.586 en hombres y 3512 en mujeres), no obstante el análisis se focalizó en el intervalo de edades de 35–85 años. El análisis de las tendencias se realizó mediante la utilización de modelos edad–período–cohorte (EPC) (Clayton and Schifflers, 1987). Los análisis edad–período–cohorte se llevaron a cabo utilizando los ajustes propuestos por Cartensen (Statist Med, 2007,26:3018–3045). Para la estimación del Porcentaje de Cambio Anual (PCAE) se utilizó el parámetro “drift” del modelo. **Resultados.** En hombres las tendencias de las tasas de mortalidad estandarizadas por edad muestran un decrecimiento monótono en todo el período con un PCAE de –1.1% (CI 95%: –1.4;–0.9), mientras que en mujeres se observa un crecimiento dramático, con un PCAE de 2.7% (CI 95%: 2.1; 3.4) en el período. Los modelos EPC han permitido mostrar, que en ambos sexos el efecto de “cohorte” permite explicar mejor la dinámica de los cambios ocurridos que los otros modelos ensayados. Esto coincide con las observaciones realizadas en otros países donde han ocurrido cursos temporales similares en la incidencia de esta patología. Los segmentos de edades de 45–49 en hombres y de 70–74 en mujeres son los que exhiben mayores cambios (decrecientes en hombres y crecientes en mujeres). A pesar de que en Uruguay no existen medidas históricas precisas del consumo de tabaco discriminado por sexo en el período, estos cambios podrían estar muy probablemente asociados a la dinámica temporal del tabaquismo en nuestro medio. **Conclusiones.** El impacto del cáncer de pulmón en el perfil sanitario del país es de enorme relevancia en todos los aspectos. Si bien en hombres las tendencias son monótonamente decrecientes y sostenidas en el período, el crecimiento dramático de las tasas estandarizadas de mortalidad en mujeres lo coloca dentro de los problemas más relevantes en la salud pública. En este análisis se enfatiza la importancia del efecto de “cohorte” en ambos sexos muy probablemente debido a su asociación con la dinámica histórica del tabaquismo.

**TRASPLANTE HEPÁTICO POR  
HEPATOCARCINOMA EN URUGUAY:  
RESULTADOS Y CORRELACIÓN ENTRE  
HALLAZGOS IMAGENOLÓGICOS Y  
ANATOMOPATOLÓGICOS DEL EXPLANTE**

Menéndez J, Maslloréns A, Braggio V, Kuster E,  
Scalone P, Ettlin A, Ardao G, Valverde M, Abelleira M,  
San Martín G, Gerona S

Programa Nacional de Trasplante Hepático. Centro Nacional Hepato  
Bilio Pancreático. Montevideo, Uruguay.

**Introducción.** El trasplante hepático (TH) es la mejor opción terapéutica, en pacientes cirróticos que asocian hepatocarcinoma (HCC) en estadio precoz. El objetivo del estudio es describir características epidemiológicas de pacientes trasplantados con HCC en los últimos 5 años. Evaluamos los resultados de acuerdo a estándares internacionales y realizamos una correlación entre hallazgos imagenológicos pre trasplante y patológicos post trasplante. **Material y métodos.** Realizamos un estudio descriptivo, observacional, retrospectivo de pacientes evaluados y trasplantados con HCC (14/07/2009–14/07/2014). Se analizaron variables epidemiológicas y se utilizaron como referencias en el análisis de la carga tumoral los criterios de pTNM, Milán, Universidad de San Francisco (UCSFc), “Up To 7” y Diámetro Tumoral Total (TTD). De acuerdo a la correlación “imagen pre–trasplante” vs. “hallazgos en explante” calculamos sensibilidad y especificidad de técnicas de imagen. **Resultados.** En el período analizado se realizaron 94 trasplantes, 28 tenían HCC en la evaluación. En todos los casos se realizó TC trifásica, en 13 casos RM dinámica. Cuatro no fueron candidatos a trasplante. Nueve excedían criterios de Milán y estaban dentro de UCSFc, todos fueron tratados con quimioembolización trans arterial

(TACE) como terapia de “Downstaging”, en 2 casos no fue efectiva, en 7 si. 22/28 fueron enlistados, 3 salieron de lista, 1 por progresión, 2 por otras causas. Cinco recibieron TACE como terapia puente. 19/22 fueron trasplantados. Catorce dentro de criterios de Milán y 5 post Downstaging. *Género* 21/22 hombres. *Etiología más frecuente de la cirrosis:* alcohol y virus de hepatitis C. *Edad:* 54 (33–68) MELD: 13pts. (6–22). *Explantos:* pTNM: T1:32%, T2:36.5%, T3:27%, No HCC: 4.5%. Hubo 3 casos incidentales: 1 dentro de Milán y 2 excedían UCSFc. 10/14 estaban efectivamente dentro de Milán. De los 5 Downstaging: 2 excedían Milán pero estaban dentro de UCSFc, y 3 excedían UCSFc. *Análisis general:* 50% del total fueron trasplantados dentro de criterios de Milán, 14% entre Milán y UCSFc, 32% excedieron UCSFc y 4% no presentaron HCC. 76% cumplieron criterios de “Up to 7” y 71% presentaron un TTD < 10. Hubo dos casos de muerte peri–operatoria no vinculado a HCC. *Recurrencia:* hubo 4 recurrencias post–trasplante, 3 pacientes excedieron UCSFc y uno excedió Milán pero estaba dentro de UCSFc. Uno se presentó como nódulo hepático aislado y 3 con metástasis múltiples. *Sensibilidad/especificidad de los estudios de imagen:* se evaluó considerando el número de nódulos detectados en la imagen vs. número de nódulos detectados en el explante, así como presencia o no de invasión vascular macroscópica. TC sensibilidad 41.5%, especificidad 93%; RM sensibilidad 77% especificidad 95%. **Conclusiones.** Nuestros resultados son comparables con los de la región, sin embargo hubo muchos casos que excedieron criterios de UCSF y pTNM T3. La sensibilidad de la TC fue excesivamente baja. Tomando en cuenta los resultados nuestro centro decidió evaluar a todos los candidatos a trasplante con HCC con RM.

## E-Posters

### **SARCOMA CARDIACO PRIMARIO: Reporte de 2 casos.**

Acuña S, Mushtaq W, Vargas P, Navas V, Moreno A, Molina J

Servicio de Oncología Médica. Hospital de Especialidades Eugenio Espejo. Quito-Ecuador

**Objetivo:** Describir dos casos clínicos de tumores malignos de origen cardíaco y presentar breve revisión del tema. **Caso 1.** Mujer de 21 años, de Riobamba (Ecuador) con AP: anemia cónica. Consulta por disnea, dolor precordial opresivo, cefalea, taquicardia y pérdida de peso de 15Kg en el último mes. Al EF: PS 1, adelgazada, soplo sistólico grado II/VI en foco mitral desdoblamiento de R2, choque de punta desplazado a izquierda. EKG: normal. Ecocardiograma: dilatación de aurícula izquierda con masa adherida al septo interauricular de 4.7 x 4.1cm, válvula mitra estenosis leve. Se reseca tumor sólido cardíaco que infiltra cavidad auricular y se extiende a desembocadura de venas pulmonares derechas y atrio ventricular izquierdo; no se logra resección completa. Histopatológico: Sarcoma Cardíaco Primario. IHQ: Leiomioma. En post quirúrgico presenta FA manejada en UCI, adquiere Neumonía Nosocomial por lo que fallece. **Caso 2.** Mujer de 47 años, de Esmeraldas (Ecuador). Con epigastralgia irradiada a hombro izquierdo, disnea, náusea, vómito, astenia y diaforesis. TC tórax: tumor mediastinal. Ecocardiograma: taponamiento cardíaco. Se realiza toracotomía para drenaje y biopsia. Con resultado positivo para malignidad se realiza resección completa. HP: Liposarcoma de corazón. Se realiza QT adyuvante: Ifosfamida + Doxorubicina. Buena respuesta clínica. Se mantiene en controles.

Revisión de la literatura: Los tumores cardíacos tienen origen metastásico (95%) y primario (5%), la mayoría benignos; en los casos malignos los sarcomas los más frecuentes, y dentro de estos el Leiomioma.

Suelen presentar sintomatología según su localización y extensión pudiendo causar signos de falla cardíaca izquierda o derecha. El ecocardiograma es el gold estándar para diagnóstico. El tratamiento se basa en la cirugía seguida de adyuvancia con PQT. El pronóstico es pobre con SV de 5% a los 2 años.

### **CAMBIOS EN LA DENSIDAD MINERAL ÓSEA EN PACIENTES QUE RECIBEN TERAPIA ANTIANDROGÉNICA PARA EL CÁNCER DE PRÓSTATA**

Acuña S, Fresco R, Acosta W, Molina J

Servicio de Oncología Clínica del Hospital de Clínicas "Manuel Quintela". Montevideo-Uruguay

**Introducción:** El Cáncer de próstata (CP) es el tumor maligno más frecuente en hombres de Uruguay. La terapia de deprivación androgénica (TDA) es una herramienta eficaz para su tratamiento en distintas etapas de la enfermedad. Entre sus efectos adversos se encuentran algunos poco estudiados o no siempre tenidos en cuenta como ser la disminución de la densidad mineral ósea (DM). **Métodos:** Es un estudio longitudinal, observacional y prospectivo cuyo objetivo es determinar si existe disminución de la DM en los pacientes que se someten a TDA para CP. Se incluyó pacientes portadores con CP en cualquier estadio que iniciaron tratamiento con TDA en el Hospital de Clínicas (Montevideo –Uruguay), entre el Setiembre 2012 y agosto 2013. El protocolo y consentimiento informado fueron aprobados por el Comité de Ética de la Investigación del Hospital de Clínicas. Se compararon los valores absolutos de una primera densitometría ósea realizada previo al inicio de la TDA (DMO1) con los de una segunda densitometría realizada a los 6 meses (DMO2). **Resultados:** Se incluyeron 12 pacientes de los cuales se hizo un seguimiento por protocolo a 10 de ellos. Se observa disminución en la media de

la densidad ósea en todas las localizaciones analizadas, alcanzando significación estadística en L3 y L4 (L3 1.268 DMO1 vs 1.225 DMO2,  $p=0,01$ ; L4 DMO1 1.247 vs DMO2 1.227,  $p=0,005$ ). **Conclusiones:** En el primer estudio de esta naturaleza en nuestro medio demostramos que la terapia de deprivación androgénica disminuye la DM al menos en algunas localizaciones los 6 meses de iniciada la TDA.

#### PRIMER CATÁLOGO DE MUTACIONES EN CÁNCER HEREDITARIO EN URUGUAY

Della Valle A, Neffa F, Alfano N, Sapone M, Artagaveytia N, Vergara C, Fernández G, Esperón P, Menini M, Ardao G, Acevedo C, Aizen B, Sarroca C.

GRUPO COLABORATIVO URUGUAYO: INVESTIGACIÓN DE AFECIONES ONCOLÓGICAS HEREDITARIAS (GCU)

**Introducción:** El GCU es una asociación civil sin fines de lucro creada en el año 1996, integrada por un equipo multidisciplinario que trabaja de forma gratuita para registrar, diagnosticar y sugerir estrategias de control y seguimiento en pacientes con cáncer hereditario y sus familias, tanto de la esfera pública como privada a nivel nacional. **Objetivo:** Describir el primer catálogo de mutaciones de susceptibilidad genética al cáncer en familias uruguayas. **Métodos:** Se han registrado 682 familias y definido según criterios clínicos internacionales a que grupo de riesgo pertenecen: Síndrome de Lynch 164, Poliposis Familiar 50, Síndrome Mama Ovario 112 y Síndrome de Li Fraumeni 4, los restantes constituyen un grupo denominado cáncer familiar (predisposición al cáncer de causa aún no establecida). En pacientes que cumplen con criterios de Ámsterdam o Bethesda se agregó la determinación de inestabilidad de microsatélites por PCR. Se ha realizado la búsqueda de mutaciones por secuenciación masiva en 82 muestras de ADN obtenido de sangre venosa periférica. **Resultados:** Se encontraron 23 mutaciones patogénicas, 42 negativas y 10 variantes de significado incierto clase 3. En los Síndromes de Lynch 14 mutaciones patogénicas, 3 de las cuales fueron noveles (8/14 fueron en la misma ubicación y el 72% mostraban inestabilidad de los microsatélites), en las Poliposis Familiares 5 mutaciones patogénicas (1 novel no publicada), en los Síndromes Mama-Ovario 3 mutaciones patogénicas y en los Síndromes de Li-Fraumeni 1 mutación patogénica. **Conclusiones:** Este es el primer catálogo de mutaciones genéticas de predisposición al cáncer hereditario en Uruguay. Se ha realizado un acuerdo en colaboración con la Universidad de Franckfurt para estudiar las variantes de significado incierto. Hemos iniciado la coordinación para la realización de un panel multigen para aquellas familias que cumplen los criterios clínicos

para cáncer hereditario y donde la secuenciación masiva de los genes conocidos no ha sido concluyente.

#### CARCINOMA DE PROSTATA TRATADOS EN INCA PERIODO 2005 AL 2008

Dr.M.luongo,Dra.S.garcia,Dra.A.benitez,Dr.D.bertini, Dra.C.mara,Dra.M.terradasDra.N.garcia.Lic.A.patño, Fisc.G.paolini,Dr.P.kasdorf.

INSTITUTO NACIONAL DEL CANCER Servicio de Radioterapia Montevideo Uruguay

**Objetivo:** Valorar los resultados de los pacientes tratados en INCA teniendo en cuenta los distintos estadios y los tratamientos realizados. **Metodología:** revisión de 250 pacientes con historias, controles clínicos y PSA con un seguimiento de 9 años. **Resultados:** Se dividieron en cuatro grupos según el riesgo patológico: 1) bajo riesgo 24% del total de pacientes. 2) riesgo intermedio 35%. 3) alto riesgo 21%. 4) metastásico 20%. Dentro del grupo de *bajo riesgo* recibieron RT sola un 45% de los cuales recaen un 10%, HT 12%, RT+HT 21%, se trataron un 12% de pacientes con recaídas post operatorios. *Riesgo intermedio:* reciben RT sola un 37% con una recaída del 20%, RT+HT un 49% con recaída 10%, HT exc.4%, Q+RT 10%. *Riesgo alto:* RT+HT 78% recaída 20%, HT 15% recaen 50%, RT 7% recaen 50%. **Conclusiones:** 1) Los pacientes que llegan al INCA en su mayoría son de riesgo intermedio y un 20 % del total son metastásico. 2) un 90 % de los pacientes de bajo riesgo tratados con RT se encuentran en cura clínica. 3) Nos llama la atención el elevado número de pacientes que reciben HT sola o con RT en tumores de bajo riesgo. 4) El mejor resultado en pacientes con un riesgo intermedio es la combinación de RT + HT con una recaída de 10% vs RT 20% sin poder comparar con la Q+HT dado que no tenemos operados en el INCA. 5) En riesgo alto los mejores resultados se lograron con RT+HT con una recaída de un 20% vs RT u HT con un 50 % de recaídas.

#### PERFIL CLÍNICO-PATOLÓGICO DEL CÁNCER GÁSTRICO EN DOS INSTITUCIONES URUGUAYAS. PERÍODO 2007 – 2011

C. Rodríguez; F. Leyes; Vera L; Ubillos L

Instituto Nacional del Cáncer. Servicio de Oncología Clínica del Hospital de Clínicas. Montevideo, Uruguay. Febrero, 2013

**Introducción:** El cáncer gástrico constituye un grave problema de salud en todo el mundo sin bien se reconoce una disminución en su incidencia y mortalidad en las últimas décadas. Suele diagnosticarse en etapas avanzadas, presentando un pobre pronóstico, y con modestos cambios en la supervivencia en los últimos cincuenta años. El adenocarcinoma constituye del 90-95% de todos los casos y el subtipo intestinal es el



más frecuente. La incidencia según la localización de la lesión primaria varía ampliamente basados en características geográficas, raza y status socio-económico. Se ha evidenciado una marcada disminución en la incidencia del cáncer gástrico distal y del subtipo intestinal junto a un aumento del subtipo difuso y de las regiones proximales como la unión esófago-gástrica particularmente en países occidentales. Esta tendencia divergente sugiere que ellos podrían representar dos enfermedades con etiologías diferentes. La incidencia de este cáncer ha aumentado en pacientes menores de 40 años. **Objetivo:** Describir y analizar el perfil clínico, características anatómicas y patológicas de pacientes portadores de cáncer gástrico asistidos en dos instituciones Uruguayas. Contrastar dichos hallazgos con lo publicado a nivel internacional. **Metodología:** Se realizó un estudio descriptivo-retrospectivo en pacientes con diagnóstico de cáncer gástrico provenientes del Instituto Nacional del Cáncer (INCA) y Servicio de Oncología del Hospital de Clínicas (UdelaR) entre enero de 2007 y diciembre de 2011. Se identificaron 167 pacientes con dicho diagnóstico y se revisaron sus historias clínicas. **Resultados:** Se analizaron 167 casos clínicos de cáncer gástrico, el 40,1% de los casos fueron mujeres y 59,9% hombres. La mediana de edad para la presentación fue de 62 años (rango 22-90 años). Casi el 50% de los pacientes tenían entre 61 y 80 años y el 6% eran menores de 40 años. El 59,9% de los tumores se localizaba en la región proximal del estómago (unión esófago-gástrica, cardias, fundus y cuerpo). El subtipo histológico intestinal fue el más frecuente con el 48,5% de los casos, el difuso estuvo presente en el 34,7%, otras histologías fueron mucho menos frecuentes. La histología difusa tuvo una tendencia a ser más frecuente en pacientes menores de 40 años. Así mismo mostró mayor frecuencia en el sexo femenino ( $p=0,004$ ). En cuanto al estadio de presentación obtuvimos que el 45,5% se presentó en estadio IV, el 28,7% en estadio III, el 15% en estadio II y solamente el 8,4% en estadio I. **Conclusiones:** Es el primer reporte de datos clínico-patológicos de pacientes con cáncer gástrico en nuestro medio. En Uruguay al igual que en el resto del mundo es un grave problema sanitario. Si bien no contamos con reportes en el país a efectos comparativos, nuestros hallazgos respecto a un aumento de los tumores proximales, junto a una mayor incidencia en pacientes jóvenes con lesiones menos diferenciadas acompañarían los cambios descritos en la literatura mundial.

## RESPUESTA PATOLÓGICA COMPLETA AL TRATAMIENTO NEOADYUVANTE DE QTRT EN PACIENTES CON CÁNCER DE RECTO EII- III

C. Espalter<sup>1</sup>, A. Alfonso<sup>1</sup>, L. Ubillos<sup>2</sup>.

Servicio de Oncología Clínica del Hospital de Clínicas, Montevideo, Uruguay, Agosto 2014.

**Introducción:** El tratamiento multimodal de Quimiorradioterapia (QTRT) neoadyuvante seguido de resección de recto con escisión completa del mesorrecto es el tratamiento estándar en cáncer de recto localmente avanzado. Esta estrategia se asocia hasta con un 20% de pacientes que presentan respuestas patológicas completas (RPc). No existe correlación exacta entre las respuestas clínicas completas (RCc) y las RPc ya que hasta un 17% de los pacientes con RCc presentan enfermedad residual en los ganglios del mesorrecto y 8% de los pacientes con enfermedad clínica residual tienen RPc. El desafío es identificar aquellos pacientes con RCc que tienen una verdadera RPc. A nivel nacional, no existe un reporte al día de hoy que objetive la tasa de respuestas completas tanto clínicas como patológicas, este trabajo busca ser un primer reporte de estos datos en nuestro país. **Materiales y métodos:** Diseñamos este estudio retrospectivo con el fin de determinar en una población de pacientes del servicio de Oncología Médica del Hospital de Clínicas, portadores de cáncer de recto, tratados con RTQT neoadyuvante con Capecitabina ó 5 FU seguido de cirugía del recto, en el período 2009-2013, cuál fue el porcentaje de pacientes que obtuvieron una RCc (ausencia de enfermedad clínica imagenológica) y RPc (ausencia de células neoplásicas en la pieza quirúrgica), y cuáles fueron los resultados medidos de SVLE y SG en este subgrupo de pacientes. Se evaluaron además las características clínicas, epidemiológicas y patológicas de la enfermedad al diagnóstico. **Resultados:** En la población evaluada se diagnosticaron 245 nuevos casos de cáncer colorrectal sobre un total de 2519 pacientes. (Incidencia relativa 0,097). 55% ( $n=136$ ) de los casos correspondieron a cáncer de colon y 45% ( $n=109$ ) a cáncer de recto. De los pacientes con cáncer de recto 73% ( $n=80$ ) eran localizados al debut y 27% ( $n=29$ ) estadio IV. Entre los pacientes tratados con QTRT neoadyuvante (37 pacientes) la respuesta clínica fue evaluada con el examen físico, FCC, ecoendoscopia, RNM y/o TAC, resultando 17 pacientes (0,46) con respuesta parcial, 4 pacientes (0,11) con RCc, 2 pacientes (0,05) con estabilidad lesional, no se evidenció ningún caso de progresión lesional intratratamiento. De los pacientes que completaron el tratamiento de QTRT en nuestro centro, 20 (0,54) recibieron tratamiento quirúrgico complementario, encontrándose respuesta pa-

tológica parcial en 8 pacientes (0,40), estabilidad lesional en 3 pacientes (0,15), progresión lesional en 2 pacientes (0, 10) y RPc en 2 pacientes (0,10). El tratamiento adyuvante complementario se realizó en 11 pacientes (0,30), con diferentes planes de QT basados en fluoropirimidinas. **Discusión:** En la población estudiada en concordancia con lo descrito en otras series 73% de los cánceres de recto eran localizados al debut y un 27% estadio IV. A diferencia de los reportes internacionales el cáncer de recto representó el 45% de todos los cánceres colorrectales diagnosticados en nuestro centro. El principal análisis se realizó en aquellos pacientes con cáncer de recto localizado que recibieron tratamiento de QTRT neoadyuvante, que correspondieron al 46% de los pacientes. Un alto porcentaje de pacientes operados, (n: 13), tuvo algún grado de respuesta patológica al tratamiento neoadyuvante, con RPc en 2 pacientes (0,10), esta cifra se asemeja al 15% de RPc reportado en otros trabajos, pudiendo incluso estar subestimado por los 4 pacientes que tuvieron RCc y fueron asignados a un seguimiento clínico imagenológico, con abstención quirúrgica en el contexto de una experiencia clínica llevada a cabo por un equipo de cirujanos en nuestra institución. Dentro de nuestros objetivos se pretendía obtener el cálculo de SVG y SLE en los pacientes que habían recibido tratamiento multimodal, esto no fue posible al momento de esta publicación dado el corto tiempo de seguimiento. **Conclusión:** Según lo encontrado en nuestro trabajo, a pesar de la baja casuística, los datos de incidencia y las tasas de respuesta al tratamiento son extrapolables con los reportados a nivel internacional. Este estudio inicial nos permitió conocer las características epidemiológicas y la forma de presentación del cáncer de recto en nuestro medio. Creemos que esto sirve como punto de partida para continuar con proyectos más ambiciosos que se encuentran en marcha como la identificación de marcadores tumorales predictivos y pronósticos innovadores, así como el protocolo institucional de manejo de los pacientes con cáncer de recto bajo con RCc.

#### **MELANOMA MUCOSO DE CABEZA Y CUELLO: UNA ENTIDAD POCO FRECUENTE**

Sterling S1, Klüver M2, Dominguez V3, Krygier G4.

1Médico Residente de Oncología Médica. Asociación Española Primera en Salud. 2Médico Residente de Oncología Médica. Asociación Española Primera en Salud. 3Médico Residente de Oncología Médica. Servicio Médico Integral. 4Profesor Agregado del Servicio de Oncología Clínica de la Facultad de Medicina, Universidad de la República.

**Resumen.** Los melanomas mucosos son un tipo infrecuente de melanoma que se caracterizan por ser tumores de gran agresividad. Difieren del melanoma

cutáneo tanto en su biología, presentación clínica así como en el manejo terapéutico. Con respecto a los melanomas de la cavidad nasal y senos faciales, son tumores raros, con una incidencia que ronda el 3,6 a 4% de todos los tumores nasales. Los melanomas originados en la cavidad oral representan el 49% de los melanomas mucosos localizados a nivel de cabeza y cuello. El diagnóstico suele realizarse de forma tardía debido a su localización en zonas de difícil acceso a la exploración física y a la falta de síntomas orientadores específicos. Dada la baja incidencia de estos tumores no contamos con ensayos clínicos controlados disponibles en la literatura, por lo que su manejo clínico-terapéutico se basa en pequeñas series de casos y análisis retrospectivos. La resección local amplia, cuando es técnicamente posible, permite una prolongada supervivencia libre de enfermedad, no obstante, su realización en ocasiones resulta difícil debido al crecimiento lentiginoso frecuentemente asociado, la multifocalidad de la enfermedad, y las limitaciones anatómicas, características de estos tumores. El papel de la biopsia selectiva de ganglio centinela y de la linfadenectomía permanece incierto. La radioterapia puede ser empleada como tratamiento con criterio adyuvante con el objetivo de mejorar el control locoregional de la enfermedad. Reportamos 4 casos clínicos de melanomas de fosas nasales y cavidad oral (paladar) diagnosticados en el corriente año, en pacientes entre 40 y 80 años que se presentaron, 3 de ellos, con rinitis, epistaxis, sensación de ocupación de las fosas nasales y el restante con una tumoración de paladar, cuyo estudio histológico confirmó el diagnóstico de melanoma maligno mucoso. Para determinar el fenotipo de las células tumorales, se emplearon técnicas de inmunotinción para HMB-45, Melan-A y Proteína S-100. Como complemento de la cirugía, realizaron tratamiento con diferentes planes de quimioterapia (en su mayoría extrapolados de aquellos utilizados en melanoma cutáneo), con diferentes respuestas pero con una evolución común hacia la progresión de la enfermedad, lo que denota la alta agresividad de este tipo de lesiones.

#### **MELANOMA MUCOSO VULVOVAGINAL: DIFERENTES CASOS CLINICOS Y UNA MISMA EVOLUCIÓN**

Klüver M1, Dominguez V2, Sterling S3, Krygier G4.

1Médico Residente de Oncología Médica. Asociación Española Primera en Salud. 2Médico Residente de Oncología Médica. Servicio Médico Integral. 3Médico Residente de Oncología Médica. Asociación Española Primera en Salud. 4Profesor Agregado del Servicio de Oncología Clínica de la Facultad de Medicina, Universidad de la República.

**Resumen.** Los melanomas localizados a nivel vulvo-

vaginal constituyen una entidad poco frecuente que afecta principalmente a mujeres postmenopáusicas, entre la sexta y séptima década de la vida. Los melanomas mucosos que se originan en el tracto urogenital femenino son raros, comprenden los melanomas vulvares (95%) y vaginales (3%). Otras localizaciones menos frecuentes son en la vejiga, uretra y cuello uterino. La etiología no está claramente establecida. Los factores de riesgo que se han vinculado al desarrollo de esta patología incluyen: tabaquismo, distrofia vulvar, nevos, enfermedad inflamatoria crónica, infecciones virales por Virus Papiloma Humano (HPV), irritantes químicos, inmunodeficiencias, antecedentes de cáncer de cuello uterino y factores genéticos. En virtud de la baja incidencia con que se presenta esta variedad de melanoma mucoso, no existen datos específicos en cuanto a su manejo diagnóstico y terapéutico, por lo que son usualmente extrapoladas de los melanomas cutáneos. La cirugía constituye el pilar fundamental del tratamiento, sin embargo, en muchas ocasiones, debido a la forma de presentación de este tipo de tumores con lesiones de gran tamaño, íntimamente relacionadas con órganos vecinos como uretra, vejiga, ano y recto, hacen difícil la realización de procedimientos con criterio oncológico que no involucren cirugías masivas, muchas veces mutilantes, que por otra parte no están recomendadas teniendo en cuenta el carácter paliativo que la mayor parte de las veces tiene el tratamiento y priorizando la calidad de vida. El pronóstico es ominoso para la mayoría de las pacientes, las tasas de supervivencia a 5 años rondan el 24% a 77% para los melanomas mucosos localizados a nivel vulvar, mientras que para su contraparte vaginal la supervivencia es aun inferior, de 5 a 25%. Presentamos el caso clínico de 3 pacientes que consultaron por síntomas relacionados al tracto urogenital, en quienes se diagnosticó melanoma mucoso vulvovaginal, se realizó el tratamiento correspondiente y que evolucionaron finalmente hacia la progresión de la enfermedad, lo que denota la alta agresividad de este tipo de tumores y sella su mal pronóstico.

#### **CARDIOTOXICIDAD INDUCIDA POR TRASTUZUMAB EN PACIENTES URUGUAYAS PORTADORAS DE CÁNCER DE MAMA HER 2 POSITIVO**

Schiavone A, Díaz M, Reborido N, Camejo N, Castillo C, Parma G, Vázquez H, Delgado L.

Hospital de Clínicas, Asociación Española Primera en Salud.

**Objetivo:** Valorar la incidencia y severidad de la cardiotoxicidad inducida por Trastuzumab (TTZ) en pacientes uruguayas portadoras de cáncer de mama

(CM) HER 2 positivo describiendo su manejo y evolución. **Métodos:** Estudio observacional retrospectivo que incluyó las pacientes del Hospital de Clínicas y la Asociación Española diagnosticadas de CM HER 2 positivo que recibieron tratamiento sistémico con TTZ durante el periodo enero 2007 a diciembre 2013. **Resultados:** Se incluyeron 69 pacientes, la mediana de edad al diagnóstico fue 48 años (27-73), la distribución por estadios al momento del diagnóstico fue la siguiente: 19 % de las pacientes fueron EI, 46 % EII, 29 % EIII y 4 % EIV. Ochenta y nueve por ciento de las pacientes recibieron TTZ con criterio adyuvante, 4 % con criterio neoadyuvante y 7 % con criterio paliativo. Diecisiete por ciento de las pacientes (12) fueron valoradas por cardiólogo previo al inicio del tratamiento. El promedio de ciclos de TTZ recibidos fue de 15. Diecinueve pacientes (27 %) desarrollaron cardiotoxicidad durante el tratamiento y el 26 % de éstas desarrollo insuficiencia cardiaca sintomática (5 pacientes) que revierte en todos los casos con tratamiento médico dirigido por cardiólogo. La toxicidad cardiaca llevo a interrupción del tratamiento en 11 % de las pacientes y a la suspensión definitiva del mismo en el 22 % de los casos. De las 19 pacientes que presentaron toxicidad cardiaca, 16 habían recibido tratamiento sistémico con antraciclinas y 3 regímenes sin antraciclinas. **Conclusiones:** La incidencia de cardiotoxicidad fue un tanto más elevada que la reportada en la literatura. La mayoría de las pacientes desarrollaron insuficiencia cardiaca asintomática que revirtió con la suspensión momentánea de TTZ o con tratamiento médico conducido por cardiólogo.

#### **PUNCION TRASPARIETAL DE MASAS TORÁCICAS GUIADO POR IMAGEN. EXPERIENCIA EN EL HOSPITAL DE CLINICAS**

Rodríguez A; Pereyra S; Dibarbouré L; Salisbury S; Toscano L; Millan P; Bonanata G; Rodríguez C; Cuello M.

Unidad de Oncología Torácica: Departamentos Clínicos de Imagenología, Oncología y Cirugía de Tórax, Hospital de Clínicas Dr. Manuel Quintela.

**Introducción.** Dada la necesidad de tejido tumoral para diagnóstico y estudios moleculares en cáncer de pulmón ha ganado terreno la imagenología intervencionista. En este trabajo describe la experiencia en esta estrategia en el hospital de Clínicas. **Material y métodos.** Se analizaron las biopsias en un periodo de 24 meses a 80 pacientes, 54 de sexo masculino y 26 sexo femenino, la edad fue de 22 a 90 años. El 85% de los procedimientos se realizaron bajo guía tomográfica, y el 15% con guía ecográfica. **Discusión.** De los 80 procedimientos, 75 (93,5%) se consideraron positi-

vos, 67(83,75%) correspondieron a patología tumoral y 8(10%) no tumorales, de los que se obtuvo diagnóstico oncológico de tumor sólido 62(84,6) correspondieron a tumores primitivos del pulmón, 57(71,2%) CPCNP, 4(5%) CPCP y un sarcoma. En 4(5%) se diagnóstico una metástasis pulmonar. En 5(5,25%) casos el diagnóstico fue de linfopatia tumoral. No se constato tejido suficiente para diagnóstico en 5(5,25%) casos. De los 57 cánceres de pulmón se realizo test de EGFR en 29 muestras siendo el tejido suficiente para el estudio. Se registraron complicaciones en 6(15%) de los 80 procedimientos, 1 hemotorax de leve entidad y 5 neumotórax, 4 requirieron colocación de tubo de tórax y 1 fue pasible de seguimiento imagenológico, sin otras morbilidades vinculadas al procedimiento. **Conclusiones.** La punción transparietal realizada por nuestro equipo tiene un excelente rendimiento de tejido para diagnóstico y estudios moleculares, en cualquiera de las habiéndose demostrado que es segura, ya que se describe un porcentaje de complicaciones similar a la registrada en la bibliografía internacional.

#### **MELANOMA MUCOSO AMELÁNICO DE FOSA NASAL: REPORTE DE UN CASO CLÍNICO Y REVISIÓN DE LA LITERATURA**

N. Silveyra, F. Martinez, C. Castillo, R. Charlone, H. Ruiz Díaz

Hospital de Clínicas, Universidad de la República. Montevideo, Uruguay.

**Introducción:** Los melanomas mucosos (MM) son tumores raros, que representan el 1% de los melanomas. De estos, aproximadamente el 25% se localizan en las fosas nasales y un 20% son amelánicos. Su etiopatogenia es prácticamente desconocida, tanto que aun no se han identificado factores de riesgo asociados. Las mutaciones conductoras mas frecuentes son las de c-kit (20%). La cirugía radical en general no es factible como tratamiento primario debido a las relaciones anatómicas y la agresividad biológica. La radioterapia (RT) ha mostrado resultados contradictorios y el impacto de los tratamientos sistémicos no se conoce. **Objetivo:** Aportar al conocimiento limitado que existe de una patología muy poco común, donde las recomendaciones se basan en pequeñas series retrospectivas y en la extrapolación de la conducta en el melanoma cutáneo, comparando nuestros resultados con la evidencia existente. **Metodología:** se describe el caso clínico y se analiza la forma de presentación el tratamiento y la evolución de la enfermedad. Las búsquedas bibliográficas se realizaron en Lilacs y en Medline (términos MeSH "mucosal melanoma" y "nasal cavity" / "melanoma" y "nasal mucosa"). **Resul-**

**tados:** presentamos el caso de una paciente de sexo femenino de 62 años, con historia de un año de evolución de obstrucción nasal derecha (FND), cefalea frontal y epístaxis. La endoscopia mostró una lesión polipoidea blanco grisácea, sangrante que ocupaba FND y cavum con base de implantación en la raíz del cornete medio El estudio anatomopatológico de la pieza de resección endoscópica informó MM amelánico, el cual fue confirmado por IHQ. Rápidamente, presentó una extensa recidiva con compromiso de FND, cavum, celdillas etmoidales y seno maxilar derechos y órbita. Se estudio el perfil molecular mediante la investigación de mutaciones en el gen c-KIT (exones 9-11, 13, 17 y 18) y BRAF (V600), ambos negativos. CD17 fue positivo. Descartada la cirugía radical como tratamiento primario recibió radioterapia (54Gy) en plan de hipofraccionamiento y quimioterapia (QT) en base a dacarbazina con rápida progresión lesional por lo que se inicia QT con de carboplatino paclitaxel con un excelente respuesta objetiva que permite luego de 6 ciclos la maxilectomía medial endoscópica derecha y resección del tumor. **Conclusiones:** presentamos una paciente con una enfermedad rara, de comportamiento muy agresivo, que tuvo una buena respuesta a un tratamiento de quimioterapia de segunda línea, con calidad de vida conservada.

#### **CARCINOMA DE OVARIO A CELULAS CLARAS: REPORTE DE CASOS Y EXPERIENCIA DEL CENTRO HOSPITALARIO PEREIRA ROSSELL EN EL PERÍODO 2005-2014.**

Dres. Silvera J, Alonso I, Terzieff V, Rodriguez C.

Instituto de Radiología y Centro de Lucha Contra el Cáncer, Hospital Pereira Rossell, Montevideo, Uruguay.

**Introducción:** El carcinoma de células claras de ovario (CCCO) representan entre un 5 a 10%, según los diferentes reportes, de todos los tumores malignos de ovario. Suele presentarse en mujeres en etapa perimenopáusicas entre los 40 y 50 años y en estadios precoces El –II al momento de diagnóstico. Cuando se presentan en etapas avanzadas suelen asociarse a un peor pronóstico, si son comparados con los subtipos serosos o endometrioides, esto se debe a que suelen ser "quimiorresistentes" sobre todo a las sales de platino. Presentan mayor riesgo de enfermedad tromboembólica venosa e hipercalcemia maligna. Los CCCO suelen asociarse a endometriosis y generalmente se originan de focos de ésta o de adenofibromas de células claras. Clínicamente se presentan como una gran masa tumoral pelviana e histológicamente suelen ser un quiste de paredes gruesas, uni o multiloculado con contenido mucinoso y excrecencias, no expresa de receptores de estrógeno ni WT-1. **Objetivos:**

Determinar prevalencia y describir características clínico-patológicas de los tumores de ovario a células claras diagnosticados en el Centro Hospitalario Pereira Rosell (CHPR) en el período julio 2005- julio 2014. **Pacientes y métodos:** Se realizó un estudio observacional, descriptivo en el cual revisaron en forma retrospectiva un total de 161 historias clínicas con diagnóstico de cáncer de ovario en el período julio 2005 a julio 2014 del CHPR. **Resultados:** La histología células claras representó un 6% de los cánceres de ovario diagnosticados en el lapso establecido (10 de 161 casos), lo cual coincide con lo descrito en la literatura internacional. La mediana de edad de presentación fue de 68 años. La mayoría se presentó como estadio I con un voluminosa masa pelviana. Tan solo una paciente presentaba antecedente de endometriosis y ninguna desarrolló enfermedad tromboembólica venosa como complicación. Respecto a la dosificación de Ca. 125 se realizó en 8 pacientes, de las cuales 5 presentaban valores normales, siendo todas EI. En estadios avanzados el mismo fue siempre patológico con una franca elevación (en torno a los miles), y tuvo valor en el seguimiento permitiendo valorar respuesta y predecir recaídas. Cuando se utilizó quimioterapia con criterio adyuvante el plan elegido fue Carboplatino-Paclitaxel c/21 días. De las dos pacientes que se presentaron en estadios avanzados ambas tuvieron múltiples recaídas y líneas de QT, estando las mismas actualmente fallecidas, concordando con lo descrito en la literatura. **Conclusiones:** La prevalencia de los tumores de ovario a células claras en nuestra institución fue de 6% y la mayoría se presentó en estadio I, concordando con los datos internacionales. Respecto al status menopáusico fueron en su totalidad posmenopáusicas, con una mediana de edad en la 6a década, bastante más añosas que lo descrito en otras series. Si bien nuestra casuística fue baja, en estadios avanzados el Ca 125 mantuvo su valor en el seguimiento y como marcador de respuesta a tratamiento, aun para esta histología.

#### QUIMIOTERAPIA NEOADYUVANTE EN EL CANCER DE VULVA LOCALMENTE AVANZADO, REPORTE DE CASO

Dres. Scasso.S, Silvera J, Alonso I, Terzieff V,  
Rodríguez C, Pisón.R, Kimelman.D.

Clínica Ginecotológica "C"- Instituto de Radiología y Centro de Lucha Contra el Cáncer, Hospital Pereira Rossell, Montevideo, Uruguay.

**Introducción:** El carcinoma invasor de vulva comprende aproximadamente el 4% de las neoplasias malignas de la esfera ginecológica. En Uruguay la tasa de incidencia estandarizada por edad fue de 1,03 por cada 100.000 habitantes para el período 2006-

2010. La mediana de edad al diagnóstico es de 65 a 70 años. Se plantean dos vías independientes en la carcinogénesis de esta patología: la vinculada a la infección por Virus de Papiloma Humano (VPH) y la relacionada a inflamación crónica o procesos autoinmunes. El síntoma más común suele ser el prurito vulvar e irritación. También puede encontrarse una lesión ulcerada o masa; o ser asintomáticos. La historia natural de la enfermedad suele suceder por extensión directa a estructuras adyacentes (vagina, uretra, clítoris, ano), ganglios linfáticos y más raramente por vía hematogena, siendo el sitio más frecuente el parénquima pulmonar y en etapa tardía de la enfermedad. El compromiso ganglionar puede ocurrir desde etapas muy tempranas, aún en lesiones pequeñas, la mayoría se disemina a las cadenas inguino-femorales ipsilaterales. Entre un 30-35% debutaran en estadios III – IV de la FIGO, considerados avanzados e inicialmente irresecables. La definición de carcinoma de vulva avanzado varía según los distintos autores, pero suele reservarse para aquella presentación en la cual la vulvotomía radical no reseca el tumor completamente con márgenes libres, salvo que se realice una exenteración pélvica. Si la cirugía para obtener márgenes libres involucra la resección de la uretra, vagina o ano el tumor es definido como localmente avanzado. Las opciones de tratamiento incluyen como ya mencionamos previamente la exenteración, la radioterapia (RT) con criterio neoadyuvante o radical, sola o concurrente con quimioterapia (QT) o la quimioterapia exclusiva con criterio neoadyuvante. **Caso clínico:** Paciente de sexo femenino, 73 años. Tabaquista. Consulta por cuadro de dos meses de irritación y prurito vulvar, en la evolución nota tumoración, sin elementos fluxivos, pruriginosa. Del examen físico se destaca BEG, lesión a nivel de labio menor izquierdo de la vulva, exofítica, sobreinfectada que compromete sector superior de labio menor izquierdo hasta sector medio, involucrando el clítoris. Mide aproximadamente 4-5 cm de bordes bien definidos, irregular y superficie rugosa. Consistencia firme que no impresiona estar adherida a planos profundos, uretra libre. Adenopatía inguinal izquierda pétreo. Se estudia con RNM de pelvis, vulvoscopía c/biopsia que confirman un carcinoma queratinizante invasor de vulva, un EIII. **Discusión:** Dado la elevada morbilidad de la exenteración pélvica así como de la RTQT concurrente en una paciente de 73 años, con un cáncer de vulva EIII y un pronóstico de sobrevida a 5 años que varía entre un 15-40% se decidió optar por el plan que otorgar mayor calidad de vida a la paciente. La quimioterapia exclusiva con criterio neoadyuvante no es una opción no es estándar y no ha sido muy explorada. Existen pocos estudios al res-

pecto entre ellos destacamos una serie argentina reportada por Aragona. A et al., con 33 pacientes y otra italiana por Raspagliesi. F et al. con 10 pacientes. En ambos no existió consenso respecto al régimen a utilizar pero los de mayor frecuencia fueron Cisplatino-Paclitaxel-Ifosfamida y Cisplatino-Paclitaxel, las tasas de respuestas fueron superiores al 80%. Apoyándonos en estos datos fue se decidió realizar PQT con criterio neoadyuvante en base a Cisplatino/Docetaxel 70 y 75 mg/m<sup>2</sup> respectivamente x 3 ciclos. La paciente tuvo una excelente tolerancia al tratamiento así como una gran respuesta clínica que se evidenció desde el primer ciclo, con desaparición de la adenopatía inguinal y reducción de más de un 50% del tamaño tumoral, Dada la buena respuesta se interviene quirúrgicamente mediante un vulvectomía anterior con una linfadenectomía inguinal bilateral. El estudio histológico de la pieza evidenció 2 focos tumorales de carcinoma queratinizante invasor de 20 mm c/u y 0/16 ganglios examinados. **Conclusión:** La quimioterapia neoadyuvante es una opción a considerar en el tratamiento del cáncer de vulva localmente avanzado.

#### **PET-TC CON FLT y FDG EN LA ESTADIFICACIÓN, PREDICCIÓN y EVALUACIÓN DE LA RESPUESTA AL TRATAMIENTO SISTÉMICO EN PACIENTES CON CÁNCER DE MAMA**

N. Silveyra, C Espalter, A Damián, C Castillo, I Alonso, H Engler, O Alonso, L Delgado.

Hospital de Clínicas, Universidad de la República. Centro Uruguayo de Imagenología Molecular (CUDIM), Centro Hospitalario Pereira Rossell. Montevideo Uruguay.

El cáncer de mama (CM), es el cáncer más frecuente y la principal causa de muerte por cáncer en la mujer uruguaya. La quimioterapia constituye una opción de tratamiento que la mayoría de las pacientes con CM recibirán en algún momento de la evolución de su enfermedad. En la actualidad, no contamos con factores predictivos validados que nos permitan identificar que pacientes pueden beneficiarse de las quimioterapias disponibles. El trazador [F-18] fluoro-30-desoxitimidina (FLT) se ha desarrollado como un marcador de proliferación celular y en consecuencia potencialmente útil para predecir y evaluar la respuesta tumoral al tratamiento antineoplásico. **Objetivo:** Contribuir a establecer la utilidad, en pacientes con cáncer mamario invasivo, del PET CT con [FLT] en la predicción y evaluación precoz de la respuesta al tratamiento sistémico y comparar estos hallazgos con los del PET con F-18 fluorodesoxiglucosa (FDG). **Métodos:** se trata de un estudio descriptivo, prospectivo, en pacientes con CM E II ó III con indicación de quimioterapia (QT) neoadyuvante o estadio IV candidatas a quimio-

terapia u hormonoterapia. En ambos grupos se realizan, en días separados, un PET-TC con FDG y con FLT basales, previo al inicio de tratamiento. Posteriormente se realiza un PET-TC con FLT a los 15 días de iniciado el tratamiento. Adicionalmente, en las pacientes que reciben QT neoadyuvante se realiza PET-TC con FDG y con FLT previo a cirugía y en los pacientes con enfermedad diseminada, se repiten a los 3 meses de iniciado tratamiento. **Resultados:** el estudio se encuentra en fase de reclutamiento. Hasta la fecha se han incluido con 9 pacientes, dos de las cuales han completado la secuencia de estudios planteada y presentan elementos interesantes y muy ilustrativos que vale la pena comunicar. Una de ellas presenta un CM inflamatorio en el que el PET con FLT permitió predecir una respuesta clínica al tratamiento sistémico planteado, mientras que en el otro caso se documentó un aumento de la captación el radiotrazador en la valoración precoz que se tradujo finalmente en una resistencia a las drogas. **Conclusión:** Nos encontramos en una etapa inicial del estudio, aún en fase de reclutamiento. Esto no nos permite por el momento obtener conclusiones que modifiquen conductas. Pensamos que los datos obtenidos son prometedores y pueden aportar hipótesis para el diseño de nuevos estudios.

#### **CARACTERÍSTICAS Y EVOLUCION DE PACIENTES URUGUAYAS CON CANCER DE MAMA HER2 POSITIVO**

Díaz M, Schiavone A, Camejo N, Cuello M, Castillo C, Delgado L.

Servicio de Oncología Clínica, Hospital de Clínicas. Servicios Oncológicos de la Asociación Española Primera en Salud. La Asistencial Médica Maldonado.

**Objetivo:** Conocer las características y la evolución de pacientes uruguayas con cáncer de mama HER 2 positivo. **Material y Métodos:** Estudio observacional, retrospectivo que incluyo las pacientes con cáncer de mama HER 2 positivo, pertenecientes al Hospital de Clínicas, Asociación Española y La Asistencial Médica de Maldonado diagnosticadas entre 1/1/2006 al 31/12/2012. **Resultados:** Se incluyeron 79 pacientes, con una mediana de seguimiento de 47 meses (rango de 6-82 meses) la mediana de edad al diagnóstico fue de 48 años (28-73). Cuarenta por ciento de las pacientes eran E II al debut y 34 % EIII. Noventa por ciento de las pacientes presentaron carcinomas ductales infiltrantes y 5 % carcinomas lobulillares infiltrantes. Sesenta y seis por ciento de los tumores fueron GHF III. Cuarenta y nueve por ciento de las pacientes fueron RE y RP negativos y 37 % RE y RP positivo. Con un seguimiento mediano de 48 meses (6-82 meses) la sobrevida Global (SVG) a 2 años para el total de las

pacientes fue de un 96,2%. **Conclusiones:** La mayoría de las pacientes incluidas en el estudio fueron E II-III al debut, el subtipo histológico más frecuente fue el carcinoma ductal infiltrante, pobremente diferencia-

do, receptores hormonales negativos. La SVG a dos años fue de un 96,2% lo cual puede estar relacionado al bajo número de pacientes E IV y el corto periodo de seguimiento.

## Resúmenes

### CARCINOMA EPIDERMOIDE DEL CONDUCTO AUDITIVO EXTERNO: A PROPOSITO DE UN CASO CLINICO

Sterling S, Klüver M, Fazzino M.

Asociación Española Primera de Socorros Mutuos, Montevideo

Paciente de 38 años con hipoacusia, otorrea serosa de oído derecho, agregando en la evolución parálisis facial derecha. La tomografía evidenció una densidad de partes blandas en CAE derecho, en contacto con la membrana timpánica. La otoscopia mostró un pólipo que obstruía 90% del CAE, diagnosticándose un carcinoma epidermoide pobremente diferenciado. Dado la extensión tumoral se realizó amplia mastoidectomía y no se prosiguió con la resección. Recibió tratamiento posterior con radioterapia, con buena tolerancia y respuesta parcial. Los carcinomas del CAE comprenden menos del 0,2% de los tumores de cabeza y cuello. Afectan principalmente a pacientes de edad avanzada, sin claro predominio de sexo. El tipo histológico más frecuente es el carcinoma epidermoide. El consumo de tabaco y alcohol son los factores de riesgo más importantes, otros son la otitis media crónica y las radiaciones. Se presentan con otalgia y otorrea crónica. Otros síntomas pueden ser otorragia, hipoacusia, metástasis cervicales, parálisis facial, que identifican enfermedad avanzada. Son tumores agresivos, de mal pronóstico debido a su localización y diagnóstico en etapas avanzadas. El tratamiento óptimo es la resección completa de la lesión cuando es posible, en caso contrario, la radioterapia tiene un rol fundamental en el control de la enfermedad. Se recomienda la radioterapia radical exclusiva como tratamiento de elección para estadios precoces y la cirugía combinada con radioterapia para la enfermedad avanzada. La recurrencia local es alta, siendo ésta la principal causa de muerte. La supervivencia a 5 años oscila entre 40 y 70%, 20% en estadios avanzados.

### CANCER MEDULAR DE TIROIDES CON PRESENTACION METASTASICA ATIPICA

Acuña S, Mushtaq W, Acosta W, Molina J, Vargas P, Navas V, Moreno A.

Servicio de Oncología. Hospital de Especialidades Eugenio Espejo. Quito-Ecuador

**Objetivo:** Describir un caso clínico de cáncer medular de tiroides (CMT) con presentación metastásica en sitio atípico. **Caso:** Masculino de 69 años, consulta en 01/2010 por tumoración en región tiroidea de 25 años de evolución, 15x10x9cm de diámetro, con síntomas locorregionales, en eufunción clínica y paraclínica (TSH: 3,218  $\mu$ UI/mL). La ecografía muestra nódulo en lóbulo izquierdo tercio superior, sólido, hipoecoico, de 13x10 mm, PAAF Bethesda V. Se realizó tiroidectomía total con vaciamiento cervical funcional, sin complicaciones, informando la anatomía-patológica (AP): CMT 2/29 ganglios positivos para malignidad. Estadio IVa (T4a,N1a,M0). En el post quirúrgico presenta dolor orgánico a nivel sacro y disminución de fuerza de MI, TAC: tumoración presacro de 10x11x9cm que compromete la articulación sacro iliaca y lesión lítica en L2. Biopsia con IHQ: metástasis de CMT. Recibe radioterapia 30Gy en columna con mejoría del dolor y de la fuerza. Actualmente se encuentra en controles clínicos, humorales e imagenológicos, con RNM julio de 2014: estabilidad lesional, Calcitonina 0,1pg/mL, CEA 1,27 ng/mL. **Revisión:** El cáncer tiroideo es la patología endocrina maligna más frecuente. El CMT es un tumor neuroendocrino de las células parafoliculares, representa el 5% de los carcinomas tiroideos. La supervivencia depende del estadio, en casos diseminados (Estadio IV) no supera el 20% a los 5 años. Su marcador tumoral es la calcitonina, correlacionándose los niveles sanguíneos con la masa tumoral. El diagnóstico es histológico. El tratamiento es quirúrgico y determina el pronóstico de la enfermedad, inmediatamente.



te después se inicia terapia sustitutiva con levotiroxina con TSH objetivo en rango normal. El seguimiento humoral se realiza con calcitonina y CEA. En el CMT son frecuentes las metástasis linfáticas cervicales, siendo a distancia las más frecuentes en pulmones; las metástasis en otras regiones se presentan en menos de 5% de los casos. La radioterapia se puede considerar en invasión extraglandular, enfermedad microscópica residual, tumores locoregionales inoperables, metástasis sintomáticas. Existe reportes de casos en los que se ha empleado quimioterapia con tasa de respuesta de alrededor del 20%.

### MICOSIS FUNGOIDE: RELATO DE UN CASO TRATADO CON IRRADIACIÓN CUTÁNEA TOTAL

Dra. Terradas ML, Dra. Ortega B, Ing. Curochquin R, Lic. Enf. Lestido V, Téc. Mullin M, Dr. Leborgne JH.

Clínica Dres. Leborgne. Montevideo – Uruguay

El objetivo de nuestra presentación consiste en el reporte del caso clínico de un paciente con diagnóstico de Micosis Fungoide en etapa avanzada, tratado con radioterapia con la técnica de irradiación corporal cutánea total con electrones. La metodología utilizada consistió en la irradiación con un haz de electrones de 6 Mev de alta tasa de dosis proporcionado por un Acelerador Lineal Clinac 2100 SC (Varian) con interposición de filtro dispersor, usándose una técnica de 6 campos por hemicuerpo administrándose el tratamiento en ciclos de 2 días en 3 posiciones secuenciales cada día, 4 días por semana, totalizando una dosis de 30 Gy. El paciente presentó una excelente tolerancia durante todo el tratamiento y en la evolución una respuesta clínica completa.

### REPORTE DE CASO CLÍNICO: TUMOR DE KRUKENBERG CON ORIGEN EN VÍA BILIAR

I. Alonzo, S. Malvasio

Centro Hospitalario Pereira Rossell. Montevideo, Uruguay.

**Introducción:** el colangiocarcinoma es un cáncer poco común cuya presentación metastásica en ovario como tumor de Krukenberg es muy inusual. **Reporte de caso:** Paciente de sexo femenino, 25 años, que consulto por dolor y masa abdominopélvica de 3 meses de evolución. Ecografía abdominal, TAC y RNM evidenciaron tumoración abdominopélvica quística compleja, bien delimitada parauterina lateralizada a derecha de 14 cm de diámetro de posible origen anexial. Se realiza histerectomía total, annectomía derecha, apendicetomía, linfadenectomía pélvica y paraaortica y omentectomía. Anatomía patológica informa adenocarcinoma moderadamente diferenciado con células en anillo de sello. IHQ compatible con origen a nivel del tracto gastrointestinal. Se realiza FGC y FCC:

normales. Capsula endoscópica no evidencia lesiones yeyuno ileales. PET-CT negativo. Marcadores tumorales: normales. Se realizó quimioterapia post operatoria plan XELOX completando 2 ciclos con regular tolerancia. Dos meses después consulta por ictericia universal, prurito y malestar general. TAC evidencia dilatación universal de la vía biliar intrahepática hasta la confluencia del hepático común donde se ve una masa mal definida que impresiona como un colangiocarcinoma (Klatskin). Comité de tumores digestivos concluye se trata de un colangiocarcinoma con diseminación peritoneal. Se coloca stent biliar autoexpandible transtumoral, con mejoría del cuadro obstructivo. Se inicio de quimioterapia en base a gemcitabine monodroga en forma semanal, dado el regular estado general, eligiendo este plan por su mejor tolerancia y perfil de toxicidad, respecto a la asociación con Cisplatino. **Discusión:** Las metástasis de ovario constituyen el 10% de todos los cánceres del ovario. Se caracterizan por su capacidad para mimetizar aspectos clínicos y morfológicos de los tumores primarios, haciendo difícil el diagnóstico, por esto es necesaria una evaluación muy precisa a fin de evitar tratamientos inadecuados. La mayoría se originan en el tracto digestivo, siendo el tumor de Krukenberg de estómago el más conocido. Los Colangiocarcinomas son neoplasias raras que muy rara vez afectan el ovario. El caso clínico presentado constituye una entidad muy poco descrita en la literatura médica mundial y de acuerdo a una búsqueda realizada en bases de datos nacionales representa el primer caso reportado en nuestro país.

### REPORTE DE CASO CLÍNICO: HEMANGIOSARCOMA DE MEDIASTINO.

M. Cuello, S. Ximenez, S. Malvasio.

Hospital de Clínicas "Dr. Manuel Quintela". Montevideo, Uruguay.

**Introducción:** El angiosarcoma representa sólo el 1% -2% de todos los sarcomas. Tiene origen a nivel vascular o linfático y sus células se asemejan en sus características morfológicas y funcionales al endotelio normal. Se presenta con mayor frecuencia en la piel y partes blandas y raramente en la región torácica. **Reporte de caso:** Paciente de sexo femenino de 35 años, que consultó por cuadro de 20 días de evolución dado por parestesias de miembros inferiores; que evolucionó a plejía. Concomitantemente constipación, dificultad para orinar y anestesia de tronco a nivel umbilical. La RNM de columna evidenció alteraciones vertebrales a nivel de T2, T3 y T4 con componente de partes blandas paravertebral izquierdo que se introduce en el canal por los forámenes de T2-T3, T3-T4, T4-T5, y ocupa el espacio extradural comprimiendo y desplazando hacia la derecha al cordón medular

sin plano de separación, con localización intratorácica extrapulmonar; con extensión hacia el mediastino posterior contactando 45 grados con la aorta descendente. Se realiza neurocirugía decompresiva y toma de biopsia. La anatomía patológica informa neoplasia maligna pobremente diferenciada; IHQ compatible con Hemangiosarcoma epiteloide. Por tratarse de un angiosarcoma avanzado se descartó tratamiento quirúrgico posterior, plantándose como medidas terapéuticas Radioterapia (RT) seguida de tratamiento sistémico paliativo en base a doxorubicina docetaxel. La paciente previo al comienzo de la RT comenzó con fiebre, evidenciándose por TAC abscesos renales bilaterales. Se inició tratamiento antibiótico con mala respuesta clínica; falleciendo a causa de dicha complicación infecciosa. **Discusión:** Se reporta un caso de "Hemangiosarcoma de Mediastino", del cual no se han encontrado publicaciones en nuestro país, siendo muy pocos los casos a nivel mundial. El pronóstico de los angiosarcomas en etapa avanzada es malo. Es considerado un sarcoma de alto grado y con uno de los más altos potenciales metastásicos. Presenta una supervivencia global mediana menor de 4 años y una tasa de curación menor al 40% a 5 años para todos los estadios. La paciente presentó un especial mal pronóstico dado el debut de la enfermedad en etapa avanzada, sumado al proceso infeccioso intercurrente.

#### **CARCINOMA DE CORTEZA SUPRARRENAL A PROPOSITO DE UN CASO CLINICO**

Díaz M, Schiavone A, Fazzino M, Di Matteo C.

Servicios Oncológicos. Asociación Española Primera en Salud. Montevideo, Uruguay.

El carcinoma de corteza suprarrenal es una neoplasia poco frecuente que representa del 0,05 al 0,2% de todos los cánceres. Presenta una distribución bimodal en relación con la edad con un pico en la infancia y otro aproximadamente en la quinta década de la vida, siendo más frecuente en el sexo femenino. Se caracteriza por ser un tumor de mal pronóstico con altas tasas de recurrencia. El tratamiento quirúrgico es el tratamiento estándar en estadios tempranos y potencialmente curativo, teniendo en cuenta que solo el 30% de los tumores se hallan confinados a la glándula al momento del diagnóstico. El tratamiento adyuvante es discutido, siendo el tratamiento sistémico con Mitotane el más eficaz en pacientes con tumores irresecables o metastásicos. Analizamos la presentación y evolución clínica de una paciente de sexo femenino de 71 años, con antecedentes de hipertensión arterial controlada en tratamiento farmacológico que consultó por dolor a nivel de flanco derecho, hallándose

en la paraclínica de valoración la presencia de un tumor en el polo superior del riñón derecho. Al examen la paciente presentaba un buen estado general sin elementos clínicos de hipercortisolismo ni virilización. Con dicho planteo diagnóstico se realizó una nefrectomía derecha confirmándose en la pieza quirúrgica la presencia de un carcinoma de la corteza suprarrenal (CCA). Posteriormente se realizó una tomografía de control que no evidenciaba enfermedad residual. Dado que se cuenta con escasa evidencia sobre el beneficio del tratamiento adyuvante en los pacientes con resección completa (R0) se decide realizar control exclusivo teniendo en cuenta además, que la mayoría de las recomendaciones para el tratamiento se basan en estudios retrospectivos y estudios prospectivos no randomizados dificultando así la conducta terapéutica.

#### **MELANOMA DE VULVA REPORTE DE UN CASO**

Dres. Scasso.S, Silvera J, Alonso I, Terzief V, Rodríguez C, Pisón.R, Kimelman.D.

Clínica Ginecotológica "C"- Instituto de Radiología y Centro de Lucha Contra el Cáncer, Hospital Pereira Rossell, Montevideo, Uruguay.

**Introducción:** El carcinoma invasor de vulva comprende aproximadamente el 4% de las neoplasias malignas de la esfera ginecológica. En Uruguay la tasa de incidencia estandarizada por edad fue de 1,03 por cada 100.000 habitantes para el período 2006-2010. La mediana de edad al diagnóstico es de 65 a 70 años. El 90% corresponden histológicamente a carcinomas epidermoides, seguidos en frecuencia por el melanoma vulvar. El melanoma vulvar representa entre un 5-10%, suele presentarse en la mujer posmenopáusica con una mediana de edad de 68 años. Suele presentarse como una lesión pigmentada aunque existen reportes de casos de presentaciones amelanicas. La mayoría crece "de novo" en el clitoris y los labios menores, más rara vez asienta sobre un nevo preexistente. Se estadian según el TNM de melanoma y no mediante la estadiación de la FIGO para cáncer de vulva. El tratamiento de elección es la resección con márgenes amplios de la lesión siempre que sea posible, esta técnica ha desplazado a la exenteración pélvica previamente utilizada y se reserva la vulvectomía radical para grandes tumores a fin de obtener un buen control local. Melanomas con un Breslow < a 1mm pueden ser resecados con márgenes de 1 cm y si este es > 1mm márgenes de 2 cm. Se trata de evitar procedimientos mutilantes ya que el pronóstico de estas pacientes estará signado no por el control local de la enfermedad si no por el desarrollo de enfermedad metastásica. El estudio del ganglio centinela en el melanoma vulvar tiene un rol más

controversial, la linfadenectomía inguinal bilateral no ha demostrado beneficio en supervivencia global cuando fue comparada con la vulvectomía aislada. A pesar del tratamiento instituido suelen tener un pronóstico malo, con una SV a 5 años que varía entre un 24 a 74% con cortos intervalos libre de enfermedad y tendencia a la diseminación a distancia. El tratamiento de la enfermedad metastásica no varía del empleado para melanoma cutáneo. **Caso clínico:** Paciente de sexo femenino, 47 años. Consulta dolor vulvar insidioso, de reciente aparición, intenso, que no calmaba con analgésicos comunes, concomitantemente aparición de lesión vulvar hiperpigmentada, indurada y sobre-elevada en labio menor derecho. Sin otros síntomas. Del examen físico se destacaba: lesión hiperpigmentada hiperpigmentada a nivel de sector anterior de labio menor derecho, límites indefinidos, forma irregular, de 4 cm por 2 cm, superficie ulcerada de consistencia indurada que compromete meato uretral. Móvil, no adherida a planos profundos. Dolorosa a la palpación. LG s/p. Especuloscopia: zonas hiperpigmentadas a nivel de caras laterales de vagina y cérvix. Se estudia mediante: Vulvoscopia: lesión vegetante ulcerada de 3 x 3 cm. Peri lesión se observa hiperpigmentación compatible con polimitosis de vulva. Se realizan biopsias. Colposcopia: exocervix alejado, discreta melanososis que se biopsia. Vaginoscopia: Melanososis vaginal que se biopsia. El estudio histopatológico informa: Neoplasia maligna de vulva con caracteres histopatológicos con técnicas de rutina compatibles con melanoma. Técnicas de inmunohistoquímica para confir-

mar este diagnóstico Muestras de vagina y cuello con melanososis genital sin evidencias de displasia ni neoplasia. Tomografía computada de abdomen y pelvis: Lesión hipodensa en seg VIII y adenomegalias inguinales izquierdas. RNM cráneo normal y abdomino pélvica que descarta compromiso hepático y ganglionar. Se discute en comité de tumores y se decide solicitar PET CT a fin de completar estadificación que evidencia compromiso ganglionar múltiple cervical, hiliar pulmonar, iliaco, inguinocrural y captación a nivel de lesión vulvar. Se decide realizar vulvectomía simple y resección de tercio distal de uretra a fin de obtener un control local de la enfermedad. El estudio anatómopatológico de la pieza informa: melanoma maligno de vulva con extensión a vagina que mide aproximadamente 45 x 35 x 14 con nódulos satélites en hipodermis. Margen lateral derecho comprometido por lesión infiltrante. Asocia un extenso melanoma in situ adyacente a este con compromiso de los márgenes superior de vulva y en vagina los márgenes superior e izquierdo. No se informa Breslow. Dado el compromiso ganglionar extenso se decide iniciar PQT con criterio paliativo en base a Cisplatino-Paclitaxel x 3 ciclos, con mala tolerancia digestiva y progresión clínica con aparición de conglomerado inguinal petreo y tos irritativa acompañada de disnea intensa. Se solicita TAC de TAP de reestadificación pero la paciente fallece previo a la realización de la misma. **Conclusión:** La rápida progresión evolutiva de la enfermedad confirma su carácter agresivo y el mal pronóstico descrito en la literatura universal, así como la "quimiorresistencia" descrita para el melanoma.

