

# REVISTA DE ONCOLOGÍA MÉDICA

SERVICIO DE ONCOLOGÍA CLÍNICA | INSTITUTO NACIONAL DEL CÁNCER

## Consejo editorial

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

### Publicación Oficial:

Cátedra de Oncología Clínica  
Instituto Nacional del Cáncer (INCA)

### Apoya:

Comisión Honoraria de Lucha Contra el Cáncer (CHLCC)

### Dirección General:

Dra. Lucía Delgado, Dr. Álvaro Luongo

**Redactor Responsable:** Dr. Diego Touya

**Secretaria de Redacción:** Mercedes Achard (CHLCC)

© **Cátedra de Oncología Clínica • Instituto Nacional del Cáncer**  
Noviembre 2016. Montevideo, Uruguay.

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

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

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

**Edición:** dedos.uy@gmail.com

**Impresión:** Iconoprint | Fanelcor SA.

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

Depósito Legal: 344.572/16

ISSN 1688-6623

La medicina es una ciencia en permanente cambio. Los autores han revisado todo el contenido de sus presentaciones y han procurado brindar una visión actualizada en la misma. No obstante, los conceptos vertidos en cada artículo son responsabilidad directa de los colaboradores que han participado en su elaboración. Es responsabilidad del médico tratante la adecuación de las decisiones diagnósticas y terapéuticas a la realidad de cada paciente. Los editores, los autores y los colaboradores deslindan toda responsabilidad por daños inflingidos a terceros a causa 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.

## Contenido

- 2 Editorial  
Nuevos medicamentos, nuevos costos y nuevos desafíos en Oncología: ¿qué podemos aportar desde el espacio académico?
- 3 Perfil epidemiológico del cáncer en adultos jóvenes uruguayos  
Dra. Carina Musetti <sup>(1a)</sup>, Dra. Mariela Garau <sup>(1a) (2a)</sup>, Ing. Rafael Alonso <sup>(1a) (2b)</sup>, Prof. Dr. Enrique Barrios <sup>(1b) (2c)</sup>
- 11 Marcadores tumorales en las neoplasias heredo familiares  
Della Valle, Adrian\*; Neffa, Florencia\*
- 17 Quimioterapia neoadyuvante en cáncer de vulva localmente avanzado  
<sup>1</sup>Dr. Joel Laufer, <sup>1</sup>Dr. Santiago Scasso, <sup>2</sup>Dra. Pamela Grimaldi, <sup>3</sup>Dr. Jaime Silvera, <sup>3</sup>Dra. Isabel Alonso
- 23 Quimioterapia neoadyuvante en cáncer de cérvix. La asociación con Radioterapia  
Dra. Veronica Terzieff<sup>1</sup>
- 34 Radioterapia esterotáxica en cáncer de pulmón. Hacia el tratamiento conservador  
Dr. Alejandro Santini Blasco<sup>o</sup>, FM Cristian Valdez Cortes<sup>&</sup>,  
Dra. Verónica Sepúlveda Arcuch<sup>o</sup>, Dr. Ricardo Baeza Letelier<sup>o</sup>, FM. Sergio Bustos Carpio<sup>&</sup>
- 45 Tratamiento odontológico integral del paciente oncológico. Parte I  
Dr. Damián Guillermo Lanza Echeveste
- 55 Objetivos período 2015-2017  
Sociedad de Oncología Médica y Pediátrica del Uruguay

## ***Nuevos medicamentos, nuevos costos y nuevos desafíos en Oncología: ¿qué podemos aportar desde el espacio académico?***

A nivel mundial es un hecho preocupante el progresivo y dramático aumento de los costos en el cuidado de la salud. Esta situación se explica por muchos factores incluyendo el aumento de la expectativa de vida, fallas en la prevención y el advenimiento de nuevos tratamientos de muy alto costo.

En lo que respecta a la Oncología, en los últimos años y gracias a los avances en el conocimiento de las bases moleculares de la carcinogénesis y de la inmunología tumoral, la industria farmacéutica ha desarrollado un número creciente de medicamentos contra el cáncer, algunos de los cuales han demostrado prolongar la vida y/o ser más seguros que los disponibles previamente. A su vez, los costos se han incrementado en forma sostenida y muy significativa alcanzando valores que en muchos casos superan los U\$ 10.000 mensuales para tratamientos no curativos. Esto explica que puedan no resultar costo-efectivos, aun para los países más ricos y que no sea posible la cobertura universal sin comprometer la sostenibilidad financiera del sistema de salud, lo que determina que no se encuentren accesibles para la mayoría de los pacientes que podrían beneficiarse.

Nuestro país, si bien es una excepción en cuanto al acceso universal sin copagos de un conjunto importante de medicamentos de alto costo, financiados a través del Fondo Nacional de Recursos desde 2006, no es ajeno a esta situación.

Es importante señalar que este dramático incremento en el costo de los nuevos tratamientos en general no es proporcional al incremento en el beneficio clínico. En efecto, nuevos medicamentos no curativos y que no llegan a duplicar la supervivencia mediana tienen precios que superan varias veces (inclusive cientos de veces) el precio de los tratamientos con los que fueron comparados.

Mejorar el acceso a los nuevos tratamientos que han demostrado un beneficio clínicamente significativo, requiere el más amplio diálogo, con participación de todos los actores.

En tanto integrante de la Facultad de Medicina, nuestra Cátedra está comprometida con la mejora de la calidad asistencial y en consecuencia con la promoción y desarrollo de acciones que puedan aportar a continuar incrementando el acceso al mejor cuidado de la salud. Entre las posibles acciones, destacamos: 1) el desarrollo de guías de prevención, diagnóstico, tratamiento y rehabilitación basadas en la evidencia científica disponible y que incorporen información sobre el valor clínico agregado y los costos relativos de los nuevos medicamentos. Estamos convencidos que estas guías, además de contribuir a la utilización racional de los recursos pueden facilitar el establecimiento de criterios para la priorización de los medicamentos de alto costo; 2) el desarrollo e implementación de la historia clínica electrónica oncológica nacional que entre otras mejoras permitirá el registro y evaluación de los indicadores de calidad asistencial; 3) el mejor y mayor desarrollo de investigación clínica académica que permita identificar tratamientos pertinentes y asequibles.

Por último, y no menos importante, desde el espacio académico debemos ser capaces de contribuir a identificar estrategias que permitan reducir el impacto económico de los nuevos tratamientos, el cual constituye actualmente la principal barrera en el mundo para el acceso a los mismos.

# Perfil epidemiológico del cáncer en adultos jóvenes uruguayos

Dra. Carina Musetti <sup>(1a)</sup>, Dra. Mariela Garau <sup>(1a) (2a)</sup>,  
Ing. Rafael Alonso <sup>(1a) (2b)</sup>, Prof. Dr. Enrique Barrios <sup>(1b) (2c)</sup>

## Resumen

**Introducción:** Las patologías oncológicas son responsables de la cuarta parte de las muertes en Uruguay. En los jóvenes su peso relativo es moderado, en comparación con las muertes de causas externas. El diagnóstico de cáncer en los jóvenes es una situación particular, que tiene implicancias adicionales para el paciente y su medio, pero también para el equipo de salud. El objetivo del presente trabajo es analizar del punto de vista cuantitativo el problema del cáncer en los jóvenes uruguayos.

**Materiales y Métodos:** Se analizan los casos incidentes de cáncer para el período 2008-2014 para la población de 20 a 39 años; a partir de los datos del Registro Nacional de Cáncer (RNC). Se comparan las tasas calculadas con las de Estados Unidos (EEUU) publicadas por el SEER para el período 2009-2013.

**Resultados** Las tasas de incidencia en Uruguay son en general similares a las de EEUU, con excepción del cáncer cervical y de testículo y el cáncer de pulmón en los varones de 35 a 39 años que son más frecuentes (diferencia estadísticamente significativa) en Uruguay.

**Conclusiones:** El perfil epidemiológico en relación al cáncer es similar al de EEUU, con diferencias puntuales en cervix y en pulmón en la subpoblación de varones de 35 a 39 años, cuya prevención está alineada con políticas sanitarias actualmente en curso, y cuyo impacto se podrá evaluar a futuro. También hay diferencias significativas en la incidencia del cáncer de testículo que podría ser objeto de un estudio más detallado.

## Resumo

**Introdução:** As doenças oncológicas são responsáveis por um quarto das mortes no Uruguai. Em jovens sua importância relativa é moderada, em comparação com as mortes de causas externas. O diagnóstico de câncer em jovens é uma situação particular que tem implicações adicionais para o paciente e seu meio, mas também para a equipe de saúde. O objetivo deste artigo é analisar desde o ponto de vista quantitativo o problema de câncer em jovens uruguaios.

**Materiais e Métodos:** Os novos casos de câncer para o período 2008-2014 na população de 20 a 39 anos são estudados a partir de dados do Registro Nacional de Câncer (RNC). As taxas calculadas foram comparadas com aqueles de USA, publicados pelo SEER para o período 2009-2013.

**Resultados:** As taxas de incidência no Uruguai

(1a) Asistente Técnico. Registro Nacional de Cáncer  
Comisión Honoraria de Lucha Contra el Cáncer

(1b) Coordinador. Registro Nacional de Cáncer  
Comisión Honoraria de Lucha Contra el Cáncer

(2a) Prof. Adjunto. Depto. Métodos Cuantitativos  
Facultad de Medicina- UDELAR

(2b) Prof. Agregado. Depto. Métodos Cuantitativos  
Facultad de Medicina- UDELAR

(2c) Profesor. Depto. Métodos Cuantitativos  
Facultad de Medicina- UDELAR

INSTITUCION RESPONSABLE:

Registro Nacional de Cáncer

Comisión Honoraria de Lucha Contra el Cáncer

CORRESPONDENCIA:

Dra. Carina Musetti. Brandzen 1961 Of 1201. musettic@urucan.org.uy

Tel: 24020807 (int 107)

são, em geral, semelhante a USA com exceção do cancro do colo do útero e testicular e câncer de pulmão em homens com idades entre 35 a 39 anos que são mais frequentes (estatisticamente significativa) no Uruguai.

**Conclusões:** O perfil epidemiológico de tumores é semelhante para USA, com diferenças específicas em câncer cervical e no pulmão na subpopulação de homens com idade entre 35 a 39 anos. As políticas de saúde em curso estão alinhados com a prevenção destas doenças, cujo resultado pode ser avaliado no futuro. Há também diferenças significativas na incidência de câncer testicular que poderiam ser objeto de um estudo mais aprofundado.

## Abstract

**Introduction:** A quarter of all deaths in Uruguay are due to malignancies. Its relative weight in young people is mild; compared to deaths due to external causes. Cancer diagnosis in young people is a particular situation, with additional implications for the patient and his environment, but also for the sanitary team. The goal of this paper is to quantify cancer problem in Uruguayan young people.

**Materials and Methods:** New cancer cases diagnosed between 2008 and 2014 in people aged 20 to 39 were extracted from National Cancer Registry data. Calculated rates were compared to those published in USA by the SEER for the period 2009-2013.

**Results:** Incidence rates in Uruguay are in general similar to those published in USA, except from cervical and testicular cancer and lung cancer (the latter for men aged 35 to 39 only). Rates for those tumours are higher (statistically significant) in Uruguay.

**Conclusions:** No major differences were observed between Uruguay and USA cancer incidence profile, except for some particular cases like cervical cancer and lung cancer in 35 to 39 year old men. Some health policies currently applied are addressed to the prevention of these malignancies, and the results may be evaluable in the future. Significant differences in testicular cancer incidence warrant further investigation.

## Palabras Clave

cáncer – adultos jóvenes – Uruguay  
Cancer - youth - Uruguay  
câncer - jovens - Uruguai

## INTRODUCCIÓN

El cáncer es responsable de casi la cuarta parte de los decesos en Uruguay, solo siendo superado por las causas cardiovasculares. Esto refleja la importancia de la patología oncológica en nuestro país; cuyas causas deben buscarse, entre otras, en eventuales características de la estructura genética de la población, los hábitos de vida occidentales y la temprana transición demográfica que determina un peso relativo bajo de las patologías infecciosas y una alta prevalencia de las enfermedades crónicas no transmisibles.<sup>[1]</sup>

En Uruguay fallecieron anualmente, en el período 2008–2014; en promedio 1171 jóvenes de entre 20 y 39 años, (836 varones y 335 mujeres); según datos del Ministerio de Salud Pública (MSP)<sup>[2]</sup>. Dentro de las causas de muerte de los varones en la población analizada, las debidas a agentes externos, o muertes violentas (accidentes, suicidio y homicidio) representan en promedio 62% de los fallecimientos. Esta proporción asciende a casi el 80% entre los más jóvenes (20 a 24 años) mientras que en los hombres de 35 a 39 representa el 45%. En las mujeres las muertes violentas representan el 30% de todos los fallecimientos entre los 20 y los 39 años. Esto marca un fuerte contraste con la población general, en la cual estas causas dan cuenta en promedio del 9.3% de las muertes en varones y 4.1% en mujeres.

El cáncer fue responsable de una media de 75 muertes al año en varones y 79 en mujeres en el grupo de edades analizado.

El 5% de los diagnósticos de cáncer en mujeres y el 4% en hombres en Uruguay ocurren en el tramo entre los 20 y los 39 años,<sup>[3]</sup> muy similar al 4% reportado en EEUU por la American Cancer Society.<sup>[4]</sup>

El diagnóstico de cáncer siempre constituye una experiencia movilizadora que afecta todas las dimensiones del individuo, la familia y la sociedad, incluido el equipo sanitario. Tiene implicancias biológicas, afectivas, económicas y sociales. Cuando se presenta en pacientes jóvenes la experiencia resulta particularmente sensibilizante; genera gran impacto y una percepción posiblemente magnificada de la frecuencia de estas patologías. El objetivo del presente artículo es cuantificar la magnitud del problema del cáncer en adultos jóvenes en Uruguay y su comparación internacional, mediante el análisis de los datos de incidencia del Registro Nacional de Cáncer de Uruguay (RNC).

## MATERIALES Y MÉTODOS

Los casos incidentes se extraen de la Base de Datos del RNC, incluidos aquellos notificados "Solamente a través del Certificado de Defunción" (DCO por sus siglas en inglés), registrados entre los años 2008 y 2014, cuya edad al momento del diagnóstico estaba comprendida entre los 20 y los 39 años. Se agrupan en 4 tramos de edades (20 a 24; 25 a 29; 30 a 34 y 35 a 39). Se excluyen los tumores in situ y el cáncer de piel no melanoma. Se utiliza para el análisis estadístico SPSS<sup>[5]</sup>. Las tasas específicas por edad se calculan utilizando como denominador el número de personas-año de observación para cada intervalo de edad a partir de los datos de los censos de 2004 y 2011.<sup>[6]</sup> La estimación para los años intercensales se realiza por interpolación lineal y para el período postcensal por extrapolación lineal.

A efectos de la comparación internacional se utilizan las tasas específicas por edad en EEUU, publicadas por el Surveillance, Epidemiology and End Results Program (SEER)<sup>[7]</sup> para el período 2009-2013. Los datos de población de EEUU para el mismo período se obtienen del censo de ese país.<sup>[8]</sup> La diferencia entre tasas se explora por el método aproximado, tal como ha sido establecido por Estève.<sup>[9]</sup>

Se presenta en los resultados el número de casos de tumores germinales, pero a los efectos del cálculo de tasas para la comparación internacional se considera solo el cáncer de testículo; excluyendo los tumores germinales extragonadales que representan me-

nos del 3% en esta serie, dado que así es como esta información está publicada para EEUU.

## RESULTADOS

Los tipos de neoplasias más frecuentes, se muestran para todo el período 2008-2014 como número de casos en cada sexo y grupo etario en la Tabla 1. Se destaca que en los varones más jóvenes, los tumores malignos más frecuentes son las neoplasias germinales; seguidas de las neoplasias hematológicas (fundamentalmente linfomas y leucemias agudas). Las neoplasias germinales y hematológicas juntas comprenden el 70% de los casos en los varones de 20 a 24 años. Si bien el número absoluto de casos para estos dos grupos de patologías se incrementa al aumentar la edad de los sujetos; su peso relativo disminuye al ganar relevancia las neoplasias del SNC, los melanomas, el cáncer colo-rectal y otros tumores epiteliales típicos de los adultos como se analizaran en detalle más adelante.

En cuanto a las mujeres, los tumores numéricamente más importante en las jóvenes de 20 a 24 años son los hematológicos y los de tiroides, que representan juntos el 51% de los casos. En la medida que se analizan mujeres de mayor edad se observa un marcado aumento en la frecuencia del cáncer de tiroides y un discreto incremento en los tumores hematológicos. Sin embargo, lo que más llama la atención es un crecimiento de 30 veces en el número de casos diag-

TABLA 1:

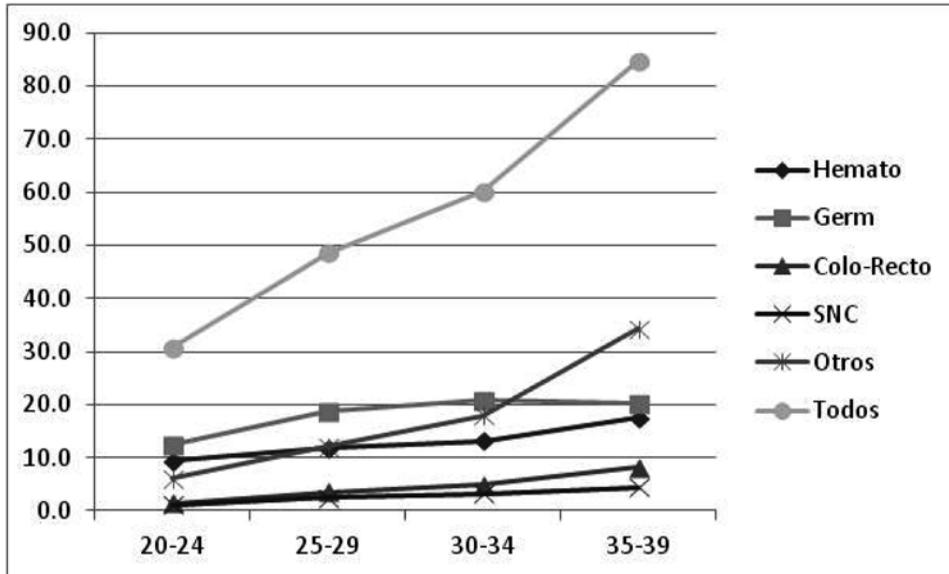
Número de casos en varones y mujeres para cada tramo de edad de y tipo de neoplasia invasora; (excluida piel no melanoma), período 2008-2014

	Varones				Mujeres			
	20-24	25-29	30-34	35-39	20-24	25-29	30-34	35-39
Hematológicos	80	94	105	133	66	73	82	81
Tu.Germinales	105	148	166	154	3	1	3	3
Ca.Mama	0	0	0	3	14	65	174	426
Ca.Cervix	0	0	0	0	18	98	206	249
Ca.Tiroides	10	24	15	27	68	87	137	165
Ca.Colo-rectal	12	28	40	63	18	30	51	58
Melanoma	7	16	25	34	14	14	16	33
SNC	10	19	26	34	5	17	12	18
Sarcomas	16	18	24	25	13	18	24	39
Otros	18	37	79	172	42	61	114	170
<b>Total</b>	<b>258</b>	<b>384</b>	<b>480</b>	<b>645</b>	<b>261</b>	<b>464</b>	<b>819</b>	<b>1242</b>

REFERENCIAS: Hematológicos: neoplasias hematológicas; Tu.Germinales Tumores germinales gonadales y extragonadales. SNC Tumores malignos primitivos del Sistema Nervioso Central (excluidos linfomas)

GRÁFICO 1.

Tasas Específicas de Incidencia por Grupo de Edades (casos por 100.000) Principales Localizaciones (Varones: 2008-2014)

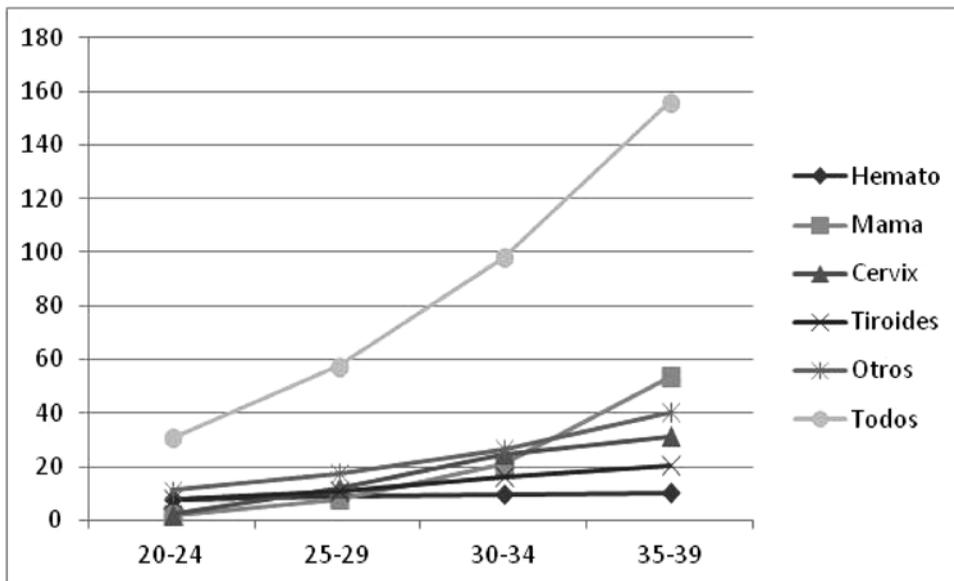


REFERENCIAS:

Hemato: neoplasias hematológicas; Germ Tumores germinales gonadales y extragonadales. SNC Tumores malignos primitivos del Sistema Nervioso Central (excluidos linfomas)

GRÁFICO 2.

Tasas Específicas de Incidencia por Grupo de Edades (casos por 100.000) Principales Localizaciones (Mujeres: 2008-2014)



REFERENCIAS:

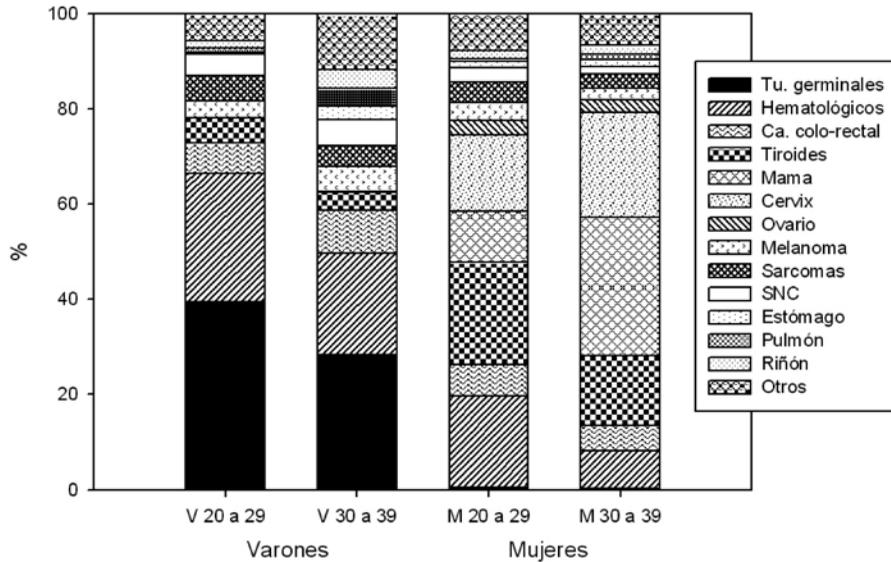
Hemato: neoplasias hematológicas

nosticados con cáncer de mama, y casi 14 veces en los de cervix, comparadas la franja de 20-24 y la de 35-39 años, de modo que mama, tiroides y cervix acumulan

casi el 70% de los diagnósticos en este último grupo de edades. Este crecimiento dramático del número de casos de cáncer cervical y mamario explica que mien-

GRÁFICO 3.

Distribución porcentual de las neoplasias invasoras más frecuentes en varones y mujeres en las décadas 20 a 29 y 30 a 39 años; período 2008-2014. (excluido piel no melanoma)



REFERENCIAS:

Hematológicos: neoplasias hematológicas; Tu.Germinales: Tumores germinales gonadales y extragonadales. SNC Tumores malignos primitivos del Sistema Nervioso Central (excluidos linfomas)

tras todos los tumores reunidos en mujeres de 20 a 24 son casi la misma cantidad que en los varones del mismo tramo etario; en las mujeres de 35 a 39 los casos prácticamente duplican a los de los varones. Este fenómeno se observa del mismo modo en EEUU.

Las tasas específicas por edad para los tumores más frecuentes se representa en los gráficos 1 y 2 para varones y mujeres respectivamente; y el peso relativo de los tumores para las décadas de los 20 y los 30 años para cada sexo se representa en el gráfico 3.

Al comparar las cifras nacionales con las publicadas por el SEER de EEUU, se observa que en los varones las tasas específicas para todos los sitios reunidos y las neoplasias hematológicas son similares en ambos países para todos los tramos de edad.

En el cáncer de testículo, por otra parte, los varo-

nes uruguayos presentan tasas marcadamente más altas (Tabla 2); con diferencias estadísticamente significativas en los tramos de edad 25 a 29 ( $p=0.02$ ); 30 a 34 y 35 a 39 ( $p<0.001$ ) y marginalmente no significativa en el primer tramo de edades ( $p=0.06$ ).

En las mujeres se observa una diferencia estadísticamente significativa ( $p<0.001$ ) en las tasas específicas por edad para el cáncer de cérvix, más frecuente en las uruguayas en todos los estratos. El cáncer de mama y el de tiroides en cambio se presentan con tasas específicas más altas en EEUU para todas las franjas etarias, pero en ambos casos las diferencias son no estadísticamente significativas. Las tasas de incidencia de cáncer para todos los sitios reunidos también son algo mayores en todos los grupos de edades en EEUU, pero sin significación estadística. (Tabla 3)

TABLA 2.

Tasas Específicas (casos por 100.000) para cáncer de testículo y neoplasias hematológicas y para todos los sitios reunidos excepto piel no melanoma (varones). Comparación de SEER (USA 2009-2013) con datos del RNC de Uruguay (2008-2014)

Edades	SEER-USA 2009-2013			RNC-Uy 2008-2014		
	Todos los Sitios	Testículo	Hemato	Todos los Sitios	Testículo	Hemato
20-24	34.59	10.55	10.26	30.73	12.27	9.53
25-29	48.76	14.93	10.97	48.61	17.72	11.9
30-34	66.06	13.82	13.21	60.21	20.70	13.17
35-39	89.47	11.01	16.20	84.76	19.58	17.48

REFERENCIAS: Todos los sitios (excluido piel no melanoma) Hemato: neoplasias hematológicas

**TABLA 3.**

Tasas Específicas (casos por 100.000) para cáncer de mama, cervix y tiroides; neoplasias hematológicas y para todos los sitios reunidos excepto piel no melanoma (mujeres).

Comparación de SEER (USA 2009-2013) con datos del RNC de Uruguay (2008-2014)

Edades	SEER-USA 2009-2013					RNC-Uy 2008-2014				
	Hemato	Mama	Cervix	Tiroides	Todos los sitios	Hemato	Mama	Cervix	Tiroides	Todos los Sitios
20-24	9.11	1.44	1.22	9.60	36.95	7.79	1.65	2.12	8.02	30.79
25-29	9.66	9.05	4.92	17.29	67.24	9.03	8.04	12.12	10.76	57.37
30-34	11.71	27.00	9.66	24.85	113.40	9.8	20.8	24.63	16.38	97.92
35-39	14.06	60.44	13.26	30.94	179.38	10.17	53.47	31.25	20.71	155.89

REFERENCIAS: Todos los sitios (excluido piel no melanoma) Hemato: neoplasias hematológicas

**TABLA 4.**

Tasas Específicas (casos por 100.000) para cáncer colo-rectal, pulmón, riñón, tiroides y estómago (varones).

Comparación de SEER (USA 2009-2013) con datos del RNC de Uruguay (2008-2014)

Edad	SEER-USA (2009-2013)					RNC-Uy (2008-2014)				
	Colo Recto	CBP	Riñón	Tiroides	Estómago	Colo Recto	CBP	Riñón	Tiroides	Estómago
20-24	1.15	0.35	0.40	1.86	0.16	1.43	0.24	0.24	1.19	0.00
25-29	2.38	0.55	1.25	3.03	0.46	3.54	0.51	1.01	3.04	0.38
30-34	5.17	1.16	3.11	5.06	1.04	5.02	1.00	2.01	1.88	1.76
35-39	9.15	2.81	6.34	7.27	1.79	8.28	4.34	3.94	3.55	2.50

REFERENCIAS: CBP Cáncer bronco-pulmonar

**TABLA 5.**

Tasas Específicas (casos por 100.000) para cáncer colo-rectal, pulmón, riñón, ovario y estómago (mujeres).

Comparación de SEER (USA 2009-2013) con datos del RNC de Uruguay (2008-2014)

Edad	SEER-USA (2009-2013)					RNC-Uy (2008-2014)				
	Colo Recto	CBP	Riñón	Ovario	Estómago	Colo Recto	CBP	Riñón	Ovario	Estómago
20-24	1.00	0.33	0.47	1.75	0.26	2.12	0.24	0.71	0.59	0.35
25-29	2.49	0.65	1.26	2.41	0.49	3.71	0.25	0.74	1.98	0.87
30-34	4.83	1.22	2.19	3.26	1.24	6.10	1.20	1.67	2.39	1.67
35-39	8.89	2.76	4.09	4.73	1.85	7.03	1.88	2.76	4.14	2.26

REFERENCIAS: CBP Cáncer bronco-pulmonar

El diagnóstico de tumores epiteliales en los jóvenes es un fenómeno particularmente llamativo para los clínicos, y motivo de preocupación. Por esa razón se comparan las tasas específicas para cada grupo de edad del SEER y el RNC, para otros tumores epiteliales relevantes (aunque numéricamente minoritarios en relación a los ya analizados). Estos son: cáncer colo-rectal, pulmón, riñón y estómago para ambos sexos, tiroides en varones y ovario en mujeres.

De la comparación se destaca que la tasa específica para cáncer de pulmón en varones uruguayos de 35 a 39 años, es 50% más alta que la de sus pares nor-

teamericanos; estadísticamente significativa en este tramo de edades ( $p=0.005$ ). (Tabla 4)

En el caso de las mujeres se observa que las tasas de incidencia del cáncer colo-rectal son algo mayores en las uruguayas hasta los 34 años, pero esta relación se invierte en el quinquenio de 35 a 39, donde son más altas las de EEUU, por lo que es probable que esta observación sea artefactual. No se observan diferencias significativas en las tasas de incidencia de los otros tumores, posiblemente vinculado al pequeño tamaño de las tasas comparadas. (Tabla 5)

## DISCUSIÓN

El problema del cáncer como causa de muerte en la población joven (20 a 39 años), tiene un peso relativo moderado en comparación con aquél debido a fallecimientos por causas externas. El cáncer es además en esta población mucho menos susceptible de la aplicación de programas de prevención. La priorización de las políticas dirigidas a la reducción de las muertes violentas y la siniestralidad parece por lo tanto una estrategia razonable del punto de vista de la salud pública. No obstante ello, la optimización de los tratamientos oncológicos pero particularmente, por su impacto potencial, el énfasis en las acciones preventivas (fundamentalmente la detección precoz del cáncer de cervix y las lesiones premalignas, así como los programas de vacunación y las políticas de control del tabaco); constituyen una oportunidad para impactar en la carga de enfermedad y muerte por neoplasias.

Las tasas relativamente altas de cáncer de cervix en las mujeres uruguayas llama la atención sobre la necesidad de mejorar las estrategias de prevención. Esto está en línea con las definiciones establecidas en los planes de acción por el Programa Nacional de Control de Cáncer (Ministerio de Salud Pública) y de la Comisión Honoraria de Lucha Contra el Cáncer a través de sus Programas específicos.<sup>[10]</sup> Dado el nexo causal claramente establecido entre la infección por el virus del papiloma humano (HPV); principalmente los serotipos 16 y 18 aunque no limitado a ellos, y la alta prevalencia de la infección por HPV en las mujeres sexualmente activas<sup>[11]</sup> está rigurosamente fundada la necesidad de encarar el cáncer cervical como una enfermedad infecciosa. En este sentido la disponibilidad de vacunas contra diferentes combinaciones de los serotipos de mayor riesgo ha incorporado una herramienta relevante en la última década. El impacto de la aplicación de un programa de vacunación poblacional, ha demostrado tanto en términos de reducción de la prevalencia de infecciones por HPV<sup>[12]</sup> como de disminución de la incidencia de lesiones premalignas (displasias severas-carcinoma in situ)<sup>[13]</sup> resultados favorables. La evaluación del impacto de la aplicación de la vacuna para HPV a las niñas uruguayas podría reflejarse en la reducción de las tasas de cáncer de cuello uterino invasor en las mujeres jóvenes en el mediano plazo; no obstante existe pleno consenso en la necesidad de sostener y optimizar los programas de tamizaje a través de las pruebas de detección del HPV o de la colpocitología oncológica de alta calidad; seguidas de colposcopia con o sin biopsia y tratamiento.<sup>[14]</sup> Otro hallazgo destacable es la tasa específica de cáncer de pulmón más elevada (estadísticamente sig-

nificativa) en los varones uruguayos en la franja de 35 a 39 años, comparados con sus pares norteamericanos. Podemos especular que se trata de una población que a pesar de su juventud podría tener una exposición acumulada de tabaco de aproximadamente 20 años; y que habría iniciado su consumo de tabaco mucho antes de la implementación de las políticas impulsadas a partir de la firma del Convenio Marco para el Control del Tabaco de la Organización Mundial de la Salud.<sup>[15]</sup> De acuerdo con los hallazgos de la 2° Encuesta Mundial de Tabaquismo en Jóvenes (GYTS) en Uruguay, aplicada a estudiantes de 13 a 15 años, la prevalencia del tabaquismo en adolescentes se redujo entre 2006 y 2014 de 22.8 a 8.2%. (datos no publicados, accesibles en el sitio web de presidencia).<sup>[16]</sup> Sería esperable que este hallazgo se traduzca en una reducción de las tasas de tumores tabaco dependientes, incluido el cáncer de pulmón en las generaciones futuras.

Corresponde comentar la diferencia en las tasas específicas de cáncer de testículo en uruguayos, mayor que la de sus pares americanos, que resulta un fenómeno difícil de interpretar y podría ser objeto de mayor estudio. Las tasas de incidencia de cáncer de testículo en el rango de edades estudiado en EEUU, son 5 a 6 veces más altas (y más próximas a las uruguayas) en los hombres blancos (incluidos hispanos) comparados con los individuos de raza negra, de acuerdo con los datos del SEER.<sup>[7]</sup> La población afrodescendiente comprende un 13% de la población de EEUU, según datos del censo de ese país.<sup>[8]</sup> Esta proporción en Uruguay está en el entorno del 5%.<sup>[6]</sup> La diferencia en la composición étnica de ambas poblaciones podría explicar al menos parcialmente la diferencia en la incidencia.

La infertilidad masculina se ha vinculado con un riesgo elevado de cáncer de testículo, aunque el mecanismo subyacente a esta asociación no es claro, generándose la hipótesis de un factor etiológico común para ambas patologías.<sup>[17]</sup> En el estudio de cohorte de Hanson por ejemplo<sup>[18]</sup> se establece que el Hazard Ratio para desarrollar cáncer de testículo se encuentra entre 10.3 y 11.9 en los portadores de oligozoospermia, comparados con los controles fértiles. Desde hace algún tiempo se está describiendo el descenso sostenido en los conteos espermáticos en varios países.<sup>[19]</sup> En Uruguay no contamos actualmente con información sobre la prevalencia de este tipo de alteraciones, pero dado que los tratamientos para infertilidad se encuentran desde el año 2015 financiados por el Fondo Nacional de Recursos, podría abrirse una oportunidad para estudiar esta asociación en nuestro medio.

## CONCLUSIONES

La población de jóvenes de 20 a 39 años, presenta un perfil sanitario específico que la diferencia de la población general, dado fundamentalmente por un peso relativo muy elevado de las causas externas (violencia y siniestralidad) como componente de la mortalidad.

Las patologías neoplásicas malignas, no parecen presentar en general; tasas de incidencia diferentes a las publicadas para la población del mismo rango etario en EEUU.

Sin embargo, algunos casos particulares, como el cáncer de testículo, más frecuente en Uruguay, son llamativos, y podrían ser estudiados más en profundidad.

Los casos del cáncer de cérvix, más frecuente en las jóvenes uruguayas y el cáncer de pulmón en los varones de 35 a 39 años, ofrecen oportunidades para continuar trabajando en políticas de prevención, y a futuro para la evaluación de los programas y políticas que se están aplicando actualmente.

## Referencias

- [1] Barrios E Aspectos epidemiológicos del cáncer en Uruguay En: Musé I, Viola Alles A, Sabini G. (eds). Aspectos Prácticos de la Clínica Oncológica. Montevideo: Sudamericana, 2004. p.33-46
- [2] Ministerio de Salud Pública. Estadísticas de Mortalidad. [Internet]. [citado 20 de abril de 2016] Disponible en: <http://www.msp.gub.uy/publicación/Estadísticas-de-mortalidad>
- [3] Barrios E, Garau M, Alonso R, Musetti C. IV Atlas de Incidencia del Cáncer en Uruguay. 2007-2011. Comisión Honoraria de Lucha Contra el Cáncer, 2014.117 p.
- [4] American Cancer Society. What are the key statistics for Cancer in Young Adults? [Internet]. [citado 20 de abril 2016] Disponible en: <http://www.cancer.org/cancer/cancerinyoungadults/detailedguide/cancer-in-young-adults-key-statistics>
- [5] SPSS for Windows, Versión 15.0. Chicago, SPSS Inc.2006
- [6] Instituto Nacional de Estadística Uruguay.Bases Censales 2004 y 2011. [citado 23 de mayo 2016] Disponible en: <http://www.ine.gub.uy/web/guest/censos1>
- [7] Surveillance and Epidemiology End Results (SEER). Fast Stats. [citado 23 de mayo 2016] Disponible en: <http://seer.cancer.gov/faststats/selections.php?series=cancer>
- [8] United States Census Bureau : Age and Sex Composition in the United States. [citado 02/05/2016] Disponible en: <https://www.census.gov/population/age/data/2013comp.html>
- [9] Comparaison de l'Incidence d'un cancer donné dans deux groupes. Méthode de Approchée. En: Estève J, Benhamou E, Raymond L. Méthodes statistiques en épidémiologie descriptive. Paris: INSERM,1993. p.76-79
- [10] Rodriguez G, Alonso R. Programa de prevención de cáncer de cuello uterino en el Uruguay "Dr. Enrique Pouey": estrategia y manual de procedimientos. Montevideo: Comisión Honoraria de Lucha Contra el Cáncer, 2008. 116 p.
- [11] Mueller N, Birmann B, Parsonnet J, Schiffman M, Stuver S. Infectious agents. En: Schottenfeld D, Fraumeni J.(eds). Cancer epidemiology and prevention. Oxford: Oxford University, 2006. p. 524-27.
- [12] Hariri S, Bennett NM, Nicolai LM, Schafer S, Park IU, Bloch KC, et al. Reduction in HPV 16/18-associated high grade cervical lesions following HPV vaccine introduction in the United States - 2008-2012. *Vaccine*. 2015;33:1608-13.
- [13] Gertig DM, Brotherton JM, Budd AC, Drennan K, Chappell G, Saville AM Impact of a population-based HPV vaccination program in cervical abnormalities: a data linkage study. *BMC Medicine* 2013; (11):227.
- [14] OPS. Directrices de la OPS/OMS sobre tamizaje y tratamiento de las lesiones precancerosas para la prevención del cáncer cervicouterino. Washington: OPS, 2014. 42 p.
- [15] Convenio Marco de la OMS para el control del Tabaco: un panorama general. [citado 20 de mayo 2016] Disponible en: [http://www.who.int/fctc/WHO\\_FCTC\\_summary\\_January2015\\_SP.pdf?ua=1](http://www.who.int/fctc/WHO_FCTC_summary_January2015_SP.pdf?ua=1)
- [16] Junta Nacional de Drogas - Observatorio Uruguayo de drogas. Encuesta Mundial de Tabaquismo en Jóvenes (GYTS). 2015.[citado 23 de mayo de 2016] Disponible en: [https://medios.presidencia.gub.uy/tav\\_portal/2015/noticias/NO\\_P581/EncuestaTabaco.pdf](https://medios.presidencia.gub.uy/tav_portal/2015/noticias/NO_P581/EncuestaTabaco.pdf)
- [17] Richiardi L, Tamini R, Adami HO. Testicular Cancer. En: Adami Ho, Trichopoulos J. Textbook of Cancer Epidemiology. 2nd ed. Oxford: Oxford University Press, 2008. p555-71
- [18] Hanson HA, Anderson RE, Aston KI, Carrell DT, Smith KR, Hotaling JM. Subfertility increases risk of testicular cancer: evidence from population-based semen samples. *Fertil Steril* 2016; 105(2):322-328.
- [19] Swan SH, Elkin EP, Fenster L. The question of declining sperm density revisited: an analysis of 101 studies published 1934-1999. *Environ Health Perspect* 2000, 108: 961-966.

# Marcadores tumorales en las neoplasias heredo familiares

Della Valle, Adrian\*; Neffa, Florencia\*

## Resumen

La ciencia y la tecnología evolucionan rápidamente hacia un conocimiento cada vez más completo, relacionado al genoma y eventos genéticos específicos involucrados en el desarrollo de enfermedades oncológicas. Estamos viviendo en la era de la oncología molecular, en donde para ejercer la medicina de una forma más eficiente, es necesario entender o profundizar en el conocimiento molecular.

En el transcurso de éste capítulo, nos referiremos a dos temas esenciales en el manejo clínico de los pacientes portadores de predisposición hereditaria al cáncer, como lo son los marcadores tumorales y el uso de quimioterapia, especialmente útil para aquellos médicos especializados en los campos de la oncología clínica, radioterapia, cirugía, consejería genética, ginecólogos, gastroenterólogos y todos los que estén en estrecho contacto con éste subtipo específico de pacientes, ya sea con fines: diagnósticos, de seguimiento, predictivo o pronóstico. La adecuada interpretación de los marcadores puede incidir en la diferencia entre la vida y la muerte; evidenciando un impacto directo en la calidad de vida, en la psiquis de los pacientes, en los costos en salud y en la racionalización de recursos, la mayoría de las veces limitados.

Estas líneas analizarán aquellos estudios o tratamientos que deben utilizarse, que deben cambiarse o que deben conocerse a nivel del grupo médico que se enfrenta a pacientes con síndro-

mes hereditarios, estén en los ámbitos más sofisticados o en los más sencillos, sin excusas de costos o accesibilidad.

## Resumo

A ciência ea tecnologia evoluem rapidamente em direção a um conhecimento cada vez mais completo, relacionada com o genoma e eventos genéticos específicos envolvidos no desenvolvimento de doenças oncológicas. Estamos vivendo na era da oncologia molecular, onde a praticar medicina de uma forma mais eficiente, você precisa entender ou aprofundar o conhecimento molecular.

No decorrer deste capítulo, vamos nos referir a duas questões essenciais no manejo clínico de pacientes com predisposição hereditária ao câncer, tais como marcadores tumorais eo uso de quimioterapia, especialmente útil para os médicos que se especializam em áreas de oncologia clínica, radioterapia, cirurgia, aconselhamento genético, ginecologistas, gastroenterologistas e todos os que estão em estreito contacto com este subtipo específico de pacientes, tanto para fins: diagnósticos, monitoramento, previsão ou prognóstico. A interpretação correta dos marcadores podem influenciar a diferença entre a vida ea morte; mostrando um impacto direto sobre a qualidade de vida na psique dos pacientes, os custos de saúde e racionalização de recursos, tempos mais limitados.

Estas linhas irão analisar os ensaios ou tratamentos a serem utilizados, eles devem ser alterados ou devem ser conhecidos a nível de grupo médico que enfrenta pacientes com síndromes hereditárias, estão nas áreas mais sofisticadas

\* Grupo Colaborativo Uruguayo: Investigación de Afecciones Oncológicas Hereditarias

ou no mais simples assumidamente custar ou acessibilidade.

## Summary

Science and technology evolve rapidly toward an ever more complete knowledge, related to the genome and specific genetic events involved in the development of oncological diseases. We are living in the era of molecular oncology, where to practice medicine in a more efficient way, you need to understand or deepen the molecular knowledge.

In the course of this chapter, we will refer to two essential issues in the clinical management of patients with hereditary predisposition to cancer, such as tumor markers and the use of chemotherapy, especially useful for those physicians who specialize in the fields of clinical oncology, radiation therapy, surgery, genetic counseling, gynecologists, gastroenterologists and all who are in close contact with this specific subtype of patients, either purposes: diagnostic, monitoring, predictive or prognostic. The proper interpretation of the markers may influence the difference between life and death; showing a direct impact on the quality of life in the psyche of patients, health costs and rationalization of resources, most limited times.

These lines will analyze those tests or treatments to be used, they should be changed or should be known at the level of medical group that faces patients with hereditary syndromes, are in the most sophisticated areas or in the simplest unapologetically cost or accessibility.

## MARCADORES TUMORALES

Los marcadores tumorales son moléculas, en su mayoría proteínas identificadas en el proceso de transformación maligna, proliferación, diferenciación y metabolismo de células neoplásicas, que se originan de algún tejido en particular. Éstos se pueden vincular con distintos tumores y tener diversos significados: diagnóstico, seguimiento y pronóstico.

En la mayoría de los casos, las células tumorales aumentan la producción de éstas proteínas o moléculas, debido a sobreexpresión tumoral o como respuesta del huésped al tumor, aumentando los valores, sobrepasando los límites de la normalidad. La detección puede realizarse en sangre, orina, o tejido. No exis-

te hasta el momento, un marcador tumoral universal que pueda detectar cualquier tipo de cáncer, por lo que debemos conocer la expresión de los tejidos más frecuentemente relacionados al cáncer hereditario, para determinar cuál sería el estudio más relevante en cada caso particular.

## TIPOS DE MARCADORES TUMORALES

Los marcadores tumores pueden ser:

- Sustancias nuevas producidas por el tumor debido a su proceso de indiferenciación.
- Sustancias normalmente producidas o liberadas por el tejido normal en muy bajas concentraciones, pero que en el tumor se producen en alta cantidad debido a su proceso de proliferación.
- Sustancias producidas por el tejido adyacente ante la presencia del tumor.

Todos los marcadores, previo a su utilización en la comunidad médica, deben probar su validez tanto a nivel clínico como analítico.

La validación analítica determina qué tan certero y fiable son todos los estudios llevados a cabo en relación a ese marcador.

La validación clínica establece con un alto nivel de evidencia, que el uso del marcador, efectivamente mejora el desenlace del paciente de forma suficiente como para justificar su incorporación en la práctica médica.

La regulación de los Tests Moleculares está incluida en la jurisdicción contemplada por la FDA (Food and Drug Administration) y por el CMS (Centers of Medicare and Medicaid Services).<sup>(1)</sup>

Los valores de los marcadores tumorales pueden cambiar con el transcurso del tiempo en un mismo paciente, es decir tienen variación individual y existen algunos factores no tumorales que pueden provocar una variación (infección, tabaco, ascitis, etc). Estos cambios son importantes y son la razón de realizar una gráfica o curva, ya que a menudo es más significativa que un resultado aislado. De ser posible, lo mejor es que los resultados de las pruebas realizadas sean procesados y comparados en un mismo laboratorio y que todos tengan siempre la misma unidad de medición, como ng/mL (nanogramos por mililitro) o u/mL (unidades por mililitro).

El estudio de los marcadores tumorales a nivel mundial es estandarizado y económico, pudiendo brindar información sustancial en muchas áreas, desde el diagnóstico a la predicción de respuesta al tratamiento, o la evolución de la enfermedad.

Nos dirigimos a estudiar los 4 marcadores tumo-

rales más útiles en oncología clínica, también relacionados a los síndromes hereditarios, de gran ayuda a la hora de estudiar tumores digestivos, ginecológicos y de vía biliar. El costo beneficio a nivel mundial de estos marcadores ha sido comprobado, sin embargo analizaremos si existen pruebas cabales que nos permitan utilizarlos en pacientes con síndromes de cáncer hereditario y sus recomendaciones en cada caso. <sup>(2)</sup>

## CEA

### Generalidades

Antígeno carcino - embrionario. También conocido por sus siglas en inglés CEA. Liberado por células tumorales hacia la circulación. Recomendado por NCCN (National Comprehensive Cancer Network) y por ASCO (American Society of Clinical Oncology) para el seguimiento del cáncer de colon invasor. Aprobado por la FDA, con nivel de evidencia 2A. No se recomienda para diagnóstico o screening en ningún tipo de cáncer colo-rectal, hereditario o no. <sup>(2)</sup>

Con respecto a su uso en el cáncer del tracto gastrointestinal, concentraciones elevadas (>3,0 ng/ml) se han encontrado en el suero de pacientes con carcinoma colorrectal en un 57%, gástrico 41%, hepatocelular 45%, pancreático 45% y biliar 59%. Pero debemos ser claros que es estándar su utilización únicamente en el seguimiento y como factor pronóstico en los pacientes con cáncer colorrectal.

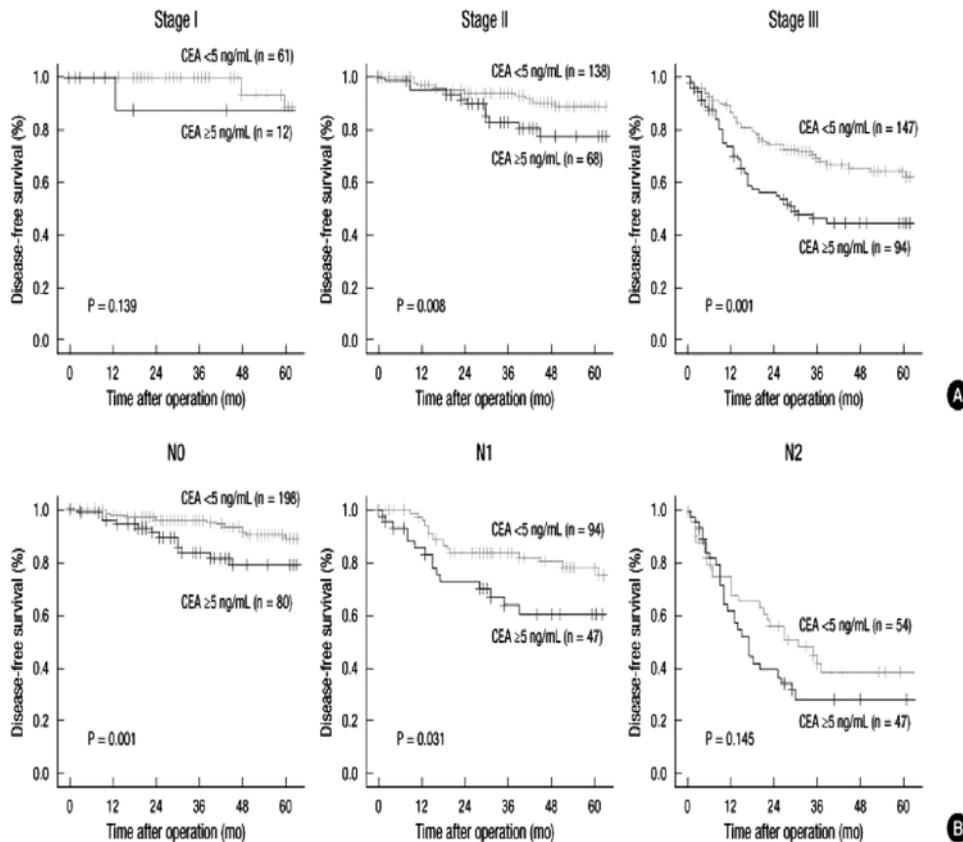
La sensibilidad del CEA preoperatorio en el carcinoma colorrectal es alta y se ha correlacionado con el estadio de la enfermedad; niveles elevados superiores a 5 ng/ml se han encontrado en un 26%, 32%, 38% y 77% de pacientes con carcinoma colorrectal en estadios de Dukes A, B, C y D, respectivamente. <sup>(3)</sup>

El CEA es un instrumento muy adecuado para el seguimiento postoperatorio de cáncer colorrectal (teniendo en cuenta que un 20% de dichos cánceres no lo producen), los niveles séricos de CEA tienen una sensibilidad entre 65 y 95% en la detección de recurrencia antes de su detección clínica.

Falsos positivos suelen encontrarse en niveles menores a 10 ng/ml. La sensibilidad del CEA para detec-

FIGURA 1.

Intervalo Libre de Enfermedad según el Estadio y el nivel sérico del CEA a concentraciones mayores o menores a 5 ng/ml luego de la cirugía. <sup>(4)</sup>



A) Intervalo libre de enfermedad a 5 años, diferenciado por estadio tumoral. B) Intervalo libre de enfermedad a 5 años, diferenciado por metástasis ganglionar. <sup>(4)</sup>

tar las recurrencias se ve muy influenciada por el lugar donde ocurra la recurrencia. El CEA es más sensible en metástasis hepáticas y mucho menor en metástasis pulmonares. Después de la resección de un carcinoma los valores deberían bajar a la normalidad, en un lapso de cuatro a seis semanas post cirugía. Si se registra una elevación, puede que sea una señal de recurrencia o metástasis.<sup>(5)</sup>

### Características en el cáncer hereditario

En cuanto a los pacientes con síndrome de Lynch, hay un solo estudio que ha comparado los niveles de CEA preoperatorios en pacientes con cáncer colorrectal (hereditario), con los niveles de los pacientes con cáncer colorrectal de la población general y se ven igualmente elevados. Sin embargo, aquellos tumores pobremente diferenciados (grado 3-4) tienen niveles de CEA mayores en aquellos con síndrome de Lynch<sup>(6)</sup>.

Solo existe un estudio que determina un aumento en los niveles de CEA en un paciente con síndrome de Gardner que data de 1983 y su posterior descenso luego de la polipectomía. Pero no existen estudios posteriores con respecto a los síndromes polipóicos que recomienden o certifiquen la utilidad del CEA.

Conclusión: hasta la fecha, el CEA es un marcador útil en pacientes con síndrome de Lynch en el momento del diagnóstico y específicamente como factor pronóstico y de seguimiento, al igual que los pacientes con tumores esporádicos.

No debería utilizarse este marcador de rutina como screening en cáncer colorectal o pólipos digestivos.

## CA 19 – 9

### Generalidades

La prueba del antígeno carbohidrato 19-9 o antígeno sializado de Lewis, también conocido como: CA 19-9, fue originalmente creado para detectar el cáncer colorrectal, pero se usa más frecuentemente en pacientes con cáncer de páncreas. En las etapas iniciales del cáncer, el nivel de este marcador a menudo es normal, por lo que no puede ser considerado como una prueba adecuada para screening. Los niveles normales de CA 19-9 en la sangre están por debajo de 37 UI/ml. Concentraciones mayores de 37 UI/ml se pueden encontrar en los carcinomas pancreáticos (72-100%), carcinomas hepatocelulares (67%), carcinomas gástricos<sup>HYPERLINK "http://www.geosalud.com/Cancerpacientes/Cancerdeestomago.htm"</sup> (62%) y en algunos pacientes con carcinomas <sup>HYPERLINK "http://</sup>

<sup>www.geosalud.com/Cancerpacientes/colorrectal.htm"</sup>colorrectales (19%). También puede estar elevado en algunas afecciones no cancerosas, como enfermedad de la glándula tiroides, artritis reumatoide<sup>(7)</sup>, enfermedad inflamatoria intestinal y pancreatitis.

Se utiliza principalmente para detectar carcinomas de páncreas que aún pueden ser resecables, pues cuanto mayor sea su concentración menor la probabilidad de ser operables (mayor a 1000 UI/ml, con 5% resecabilidad).

De igual manera su concentración ayuda a predecir recaídas antes de que aparezcan los primeros síntomas clínicos.<sup>(5)</sup>

### Características en el cáncer hereditario

No existe ninguna recomendación o estudio a la fecha que implique que los pacientes con síndromes hereditarios tengan diferencias en la sensibilidad o utilidad del CA 19-9, comparado con pacientes de la población general. No debería utilizarse este marcador de rutina como screening de tumores de páncreas, estómago, colon o vía biliar.

## CA - 125

### Generalidades

El CA-125 es una glicoproteína de elevado peso molecular. Marcador tumoral estándar utilizado para controlar a las mujeres durante o después del tratamiento del cáncer epitelial de ovario (el tipo de cáncer ovárico más común), así como cáncer de las trompas de Falopio y cáncer peritoneal primario. Los niveles normales en la sangre generalmente son menores a 35 u/mL. Más del 90% de las mujeres con cáncer de ovario en etapa avanzada presenta altos niveles de CA 125, también se puede ver elevado en el 26% de las mujeres con tumores ováricos benignos y en el 66% de las pacientes con condiciones no neoplásicas incluyendo estados como el primer trimestre del embarazo, menstruación, endometriosis, adenomiosis, fibrosis uterina, salpingitis aguda, enfermedades hepáticas como la cirrosis y en inflamaciones del peritoneo, pericardio y pleura. Del 0,8% al 3% de las mujeres "sanas" tienen concentraciones elevadas de CA-125 entre 35 y 65 U/ml.<sup>(3)</sup>

La problemática con respecto a su utilidad como prueba de screening radica en que no detectaría muchos cánceres en estado inicial. Sabemos que en el 90% de las pacientes con carcinoma de ovario diseminado (estados II, III y IV) y sólo en el 50% de las pacientes con la enfermedad confinada al ovario (esta-

do I), tienen alto el marcador tumoral. Si esto ocurre, los cambios en el nivel del CA-125 pueden predecir la efectividad del tratamiento.

El uso más importante del CA-125 es en el seguimiento de pacientes que fueron sometidos a una ooforectomía. Enfermedades residuales fueron detectadas en un 95% de los casos en aquellas pacientes cuyas concentraciones de CA-125 fueron mayores a 35 U/ml. Sin embargo, un resultado negativo no excluye la presencia de una recaída.<sup>(5)</sup>

### Características en cáncer hereditario

Las pacientes con mutaciones asociadas al síndrome de Lynch tienen un riesgo acumulado a los 70 años del 25-60% de desarrollar cáncer de endometrio y del 8-24% de desarrollar cáncer de ovario.<sup>(8)</sup> Está asociado en un 90% a tumores mucinosos de ovario. La gran mayoría son tumores endometrioides y de células claras y el 22% de estos tumores de ovario asocian cáncer de endometrio al diagnóstico.

El screening recomendado actualmente para las pacientes con síndrome de Lynch incluye la ecografía transvaginal asociada a detección del CA-125 anual, comenzando a los 30-35 años de edad. Sin embargo esta recomendación tiene un nivel de evidencia 2 A (por consenso de expertos) y su recomendación queda a disquisición del médico tratante, ya que está comprobado que la medición del marcador no ha demostrado en ninguno de los estudios realizados a la fecha, algún beneficio en cuanto al screening del cáncer de ovario.

Por otro lado si ha servido en la detección precoz del cáncer de endometrio, así como en la detección de hiperplasia con atipias y sin atipias endometriales. Por lo cual creemos que su utilización tiene más asidero en el screening del cáncer e hiperplasia endometrial.

Los tumores serosos se relacionan a mutaciones en los genes BRCA 1-2, en cuanto a las pacientes con síndrome de cáncer hereditario mama/ovario, la biología y la agresividad de los mismos hace realmente inútil este tipo de screening, siendo la recomendación su utilización en aquellas pacientes que han sido sometidas a la ooforectomía bilateral, como control posterior frente a recidiva tumoral.

### CA 15-3

#### Generalidades

El marcador tumoral CA 15-3, antígeno derivado de la mucina epitelial polimórfica, se usa principalmente

para el seguimiento de pacientes con cáncer de mama. Los niveles elevados en sangre se reportan en menos del 10% de los pacientes en una etapa temprana de la enfermedad, mientras que se detectan en alrededor de 70% de aquéllos en un estado avanzado de la misma. Por lo general los niveles descienden conforme a la evolución favorable del paciente frente al tratamiento. Puede esperarse una elevación tras las primeras semanas luego del inicio del mismo, ya que ante la muerte de las células tumorales, éstas liberan su contenido al torrente sanguíneo. El nivel normal por lo general es menor a 30 UI/ml (unidades por mililitro) según el laboratorio. Existen mujeres sanas, sin cáncer, que pueden presentar niveles tan altos como de 100 UI/ml, lo que disminuye su especificidad. Los niveles de este marcador pueden también ser más elevados en otros tipos de cáncer, como el cáncer de pulmón, colon, páncreas y ovario y en algunas afecciones no cancerosas, como: tumores benignos de mama, enfermedad ovárica, endometriosis y hepatitis. Los tumores de mama generalmente producen antígenos glicoproteicos de alto peso molecular con diferentes cadenas de oligosacáridos, como el CA 15-3 y el CA 27.29, por lo que se puede utilizar éste último para aumentar la sensibilidad diagnóstica del CA 15-3 (no utilizado de forma rutinaria en la clínica).

Niveles preoperatorios elevados de CA 15.3 son de mal pronóstico ya que están correlacionados con estadios avanzados, tumores grandes, metástasis de ganglios linfáticos e invasión linfática. Cambios de la concentración de CA 15.3 en el tiempo, son más significativos clínicamente que valores absolutos aislados. Cambios que representan un 25% de aumento indican progresión del carcinoma en un 95% de los pacientes. Mientras que una reducción del 25% indica una respuesta adecuada a la terapia. Cambios menores al 25% ya sean negativos o positivos, están asociados con estabilidad de la enfermedad. Un decremento de un 50% indica respuesta positiva al tratamiento y regresión de la enfermedad.<sup>(3)(5)</sup>

Actualmente este marcador se utiliza únicamente en el seguimiento del cáncer de mama diseminado, habitualmente diseminación ósea, ya que las metástasis en otros órganos pueden hacerse ostensibles con otros métodos imagenológicos.

### Características en el cáncer hereditario

No está demostrado, a la fecha, su utilidad específica en ningún síndrome hereditario más allá de su utilidad en la población general.

TABLA 1.

Características principales de los marcadores tumorales.

Marcador Tumoral	Valor Referencia	Principal Uso	Desventajas
CEA	< >3,0 ng/ml (no fumadores) < 5.5 ng/mL (fumadores)	Seguimiento cáncer de colon y recto.	Se puede elevar frente a melanoma y linfoma, cáncer de tiroides, páncreas, hígado, estómago, próstata, ovario, cuello uterino, vejiga; hepatitis, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, colitis, artritis reumatoide, pancreatitis y en fumadores. No se eleva en el 20% del CCR.
CA 125	< 35 u/mL	Seguimiento cáncer de endometrio / ovario	Se puede elevar frente a cáncer de pulmón, páncreas, mama, hígado y colon; endometriosis.
CA 19-9	< 37 u/mL	Seguimiento cáncer de páncreas, estómago, colon y vía biliar.	Se puede elevar frente a enfermedad de la glándula tiroideas, artritis reumatoide, enfermedad inflamatoria intestinal y pancreatitis.
CA 15-3	< 30 u/ml	Seguimiento cáncer de mama diseminado	Se puede elevar frente a cáncer de pulmón, colon, páncreas, ovario, tumores benignos de mama, enfermedades inflamatorias ginecológicas y hepatitis.

## Avances en la investigación sobre los marcadores tumorales

Debido a que es importante detectar el cáncer en su etapa inicial y poder realizar su seguimiento durante y después del tratamiento, los investigadores están en la búsqueda de nuevos y mejores marcadores tumorales. Pero a medida que se aprende más sobre el cáncer, se ha visto que el nivel de una sola proteína o alguna otra sustancia en la sangre a menudo no es el mejor marcador para la enfermedad. Investigadores aún están en busca de mejores maneras de detectar y realizar el seguimiento en personas con diferentes tipos de cáncer.

Resumiendo, no es útil pedir todos los marcadores tumorales existentes en pacientes con cáncer hereditario, cada uno tiene una utilidad determinada y demostrada, ninguno de ellos es útil para el screening.

## Referencias

- Duffy MJ, Sturgeon CM, Sólétormos G, Barak V, Molina R, Hayes DF et al. Validation of new cancer biomarkers: a position statement from the European group on tumor markers. ClinHYPERLINK "http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25882892" Chem. 2015 Jun;61(6):809-20.
- American Society of Clinical Oncology (ASCO). Tumor markers test. 3/18/2013. Disponible en: <http://www.cancer.net/navigating-cancer-care/diagnosing-cancer/tests-and-procedures/tumor-marker-tests> [Fecha de consulta: abril, 2016]
- Quesada-Chanto A. Diagnóstico de Laboratorio. Principales pruebas de bioquímica clínica y hematología. Imp. Lehmann. San José Costa Rica, 2003.
- Jeon BG, Shin R, Chung JK, Jung IM, Heo SC. Individualized cutoff value of the preoperative carcinoembryonic antigen level is necessary for optimal use as a prognostic marker. Ann Coloproctol. 2013 Jun; 29(3): 106-114. Dis-

ponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3710771/> [Fecha de consulta, abril, 2016]

- Febbo PG, Ladanyi M, Aldape KD, De Marzo AM, Hammond ME, Hayes DF, et al. Evaluating the clinical utility of tumor markers in oncology. JNCCN, 2011; 9 ( suppl 5):S1-32; quiz S33.
- Schiemann U, Müller-Koch Y, Gross M, Glas J, Baretton G, Muders M, et al. Detection of occult high graded microsatellite instabilities in MMR gene mutation negative HNPCC tumors by addition of complementary marker analysis. Eur J Med Res. 2005 Jan 28;10(1):23-8.
- Bergamaschi S1, Morato E, Bazzo M, Neves F, Fialho S, Castro G, et al. Tumor markers are elevated in patients with rheumatoid arthritis and do not indicate presence of cancer. Int J Rheum Dis. 2012;15(2):179- 182.
- Kohlmann W, Gruber SB. Lynch Syndrome. 2004 Feb 5 [Updated 2014 May 22]. In: Pagon RA, Adam MP, Ardinger HH, et al., editors. GeneReviews® [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-2016. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1211/> [Fecha de consulta, abril, 2016]

# Quimioterapia neoadyuvante en cáncer de vulva localmente avanzado

<sup>1</sup>Dr. Joel Laufer, <sup>1</sup>Dr. Santiago Scasso, <sup>2</sup>Dra. Pamela Grimaldi, <sup>3</sup>Dr. Jaime Silvera, <sup>3</sup>Dra. Isabel Alonso

## Resumen

El 75% de las pacientes diagnosticadas con cáncer de vulva son mayores de 60 años y frecuentemente asocian comorbilidades. El abordaje inicial del cáncer de vulva es quirúrgico, sin embargo un tercio de estas pacientes se presentan en estadios localmente avanzados, siendo tumores voluminosos que comprometen estructuras próximas. Con el objetivo de evitar la necesidad de realizar cirugías mutilantes o una exenteración pelviana, nuevas estrategias multimodales en neoadyuvancia han sido objeto de estudio en los últimos años. Las mismas tienen por objetivo: 1) downstaging, 2) cirugías menos radicales, 3) evitar la exenteración pelviana y 4) lograr una mejor calidad de vida sin comprometer la sobrevida.

Presentamos un caso clínico de cáncer de vulva localmente avanzado tratado mediante neoadyuvancia con esquema Cisplatino – Paclitaxel, seguido de cirugía con el objetivo de difundir la respuesta, toxicidad y resecabilidad del esquema terapéutico.

## Resumo

75% dos pacientes diagnosticados com câncer vulvar são mais de 60 anos e comorbidades frequentemente associadas. A abordagem inicial de câncer vulvar é cirúrgico. No entanto, um terço desses pacientes são apresentados em estágios avançados localmente, com tumores voluminosos que comprometem estruturas próximas. A fim de evitar a necessidade de cirurgia ou mutilante Exenteração pélvica, novas estratégias neoadjuvante multimodais têm sido estudados nos últimos anos. Os mesmos objetivos: 1) downstaging, 2) cirurgias menos radicais, 3) evitar exenteração pélvica e 4) conseguir uma melhor qualidade de vida sem comprometer a sobrevivência.

Eu apresento um caso de câncer localmente avançado vulvar tratada por regime de cisplatina neoadjuvante - Paclitaxel, seguido por cirurgia com o objetivo de difundir a resposta, toxicidade e resectability esquema terapêutico.

## Abstract

Approximately 75% of patients diagnosed with invasive vulvar cancer are 60 years of age or older and frequently have associated comorbidities. The initial standard treatment for vulvar cancer involve radical vulvar surgery plus groin dissection, however, approximately one third of patients with squamous cell carcinoma of the vulva would be diagnosed with either advanced or inoperable primary disease. Therefore, in order to reduce the need for pelvic exenteration, multi-modality treatments, such as chemoradiotherapy plus surgery or neoadjuvant chemotherapy followed by surgery, have been explored.

- 1 Profesor Adjunto, Clínica Ginecológica C. Facultad de Medicina. UdeLaR
- 2 Residente, Clínica Ginecológica C. Facultad de Medicina. UdeLaR
- 2 Unidad de Oncológica Médica. Centro Hospitalario Pereira Rossell. Hospital de la Mujer. ASSE

Correspondencia: Prof. Adj. Dr. Joel Laufer.: Bonpland 629

Email: joellaufer@gmail.com

The aim of neoadjuvant therapy is: 1) downstaging, 2) less radical surgeries 3) reduce the need for pelvic exenteration 4) achieve a better quality of life without compromising survival.

We present a case report of locally advanced of vulvar carcinoma treated by neoadjuvant chemotherapy with Cisplatin – Paclitaxel followed by surgery.

The aim of this case report is to transmit the tumor response rate, toxicity, and disease resectability after this therapeutic scheme.

**Palabras clave:** Cáncer de vulva, neoadyuvancia.

## INTRODUCCIÓN

El cáncer de vulva es una neoplasia poco frecuente, representando aproximadamente el 4% de todos los cánceres ginecológicos <sup>(1)</sup>. En nuestro país, según datos de la Comisión Honoraria de Lucha Contra el Cáncer, la incidencia anual ajustada es de 1.03/100.000 habitantes.

El 75% de las pacientes diagnosticadas con cáncer de vulva son mayores de 60 años (pico incidencia a los 70 años) y frecuentemente con comorbilidades asociadas siendo este un determinante en la elección de la estrategia terapéutica <sup>(2)</sup>.

El abordaje inicial del cáncer de vulva es predominantemente quirúrgico. La estrategia quirúrgica a seguir depende de 3 factores: el tamaño tumoral, la extensión de la lesión y el performance status de la paciente. La modalidad actual de tratamiento incluye la vulvectomía radical más linfadenectomía inguinofemoral bilateral con eventual radioterapia adyuvante en presencia de factores de riesgo <sup>(3,4)</sup>. Sin embargo, un tercio de estas pacientes se presentan en etapas avanzadas (estadio FIGO III-IV) con tumores voluminosos que comprometen estructuras próximas,

siendo necesario en este escenario cirugías agresivas como la exenteración pelviana y la consiguiente derivación urinario y/o digestiva <sup>(4)</sup>. Este tipo de procedimientos presentan considerable morbilidad y afectación de la calidad de vida con resultados poco alentadores <sup>(5)</sup>. La tasa de supervivencia a 5 años es menor al 50% en casos extremadamente seleccionados y la mortalidad perioperatoria del 10% en centros de referencia <sup>(6)</sup>.

Con el objetivo de evitar la necesidad de realizar cirugías mutilantes o una exenteración pelviana, nuevas estrategias multimodales en neoadyuvancia (quimioradioterapia o quimioterapia) han sido objeto de estudio en los últimos años <sup>(4,7)</sup>.

Estas nuevas modalidades tienen por objetivo: 1) downstaging, 2) realizar cirugías menos radicales, 3) evitar la exenteración pelviana y 4) lograr una mejor calidad de vida sin comprometer la supervivencia.

La quimio-radioterapia neoadyuvante si bien ofrece chances de curación, se asocia frecuentemente a una mayor afectación cutánea vulvar (fragilidad de los tejidos perineales y la escasa tolerancia a la radioterapia) y complicaciones vinculadas al tratamiento quirúrgico posterior <sup>(8)</sup>.

La dehiscencia de la herida, la infección, la necrosis de los colgajos y el linfocele son las complicaciones más frecuentes asociadas a la sumatoria de estos tres tratamientos. La elevada incidencia de necrosis y dehiscencia podrían atribuirse al daño microvascular secundaria a la radioterapia que posteriormente es agravado por el procedimiento quirúrgico <sup>(9)</sup>.

En comparación, la quimioterapia neoadyuvante ofrece ventajas como presentar una menor morbilidad local, facilitar el procedimiento quirúrgico posterior así como el tratamiento de posible enfermedad metastásica oculta <sup>(10)</sup>.

Desde la década de 1990, nuevos esquemas como paclitaxel, ifosfamida y cisplatino (TIP) y paclitaxel – cisplatino (TP) han sido evaluados e investigados como tratamientos neoadyuvantes en el cáncer de cérvix avanzado con resultados promisorios <sup>(11)</sup>.

En un estudio reciente Raspagliesi y colaboradores del Instituto del Cáncer de Milán, evidencian tasas de respuesta clínica del 80% y tasas de respuestas patológicas del 50% con dicho esquema terapéutico, en cáncer de vulva localmente avanzado (CVLA) <sup>(10)</sup>.

El presente reporte tiene por objetivo difundir un caso clínico de CVLA en referencia a respuesta, toxicidad y resecabilidad, tratado mediante neoadyuvancia con esquema TP seguido de cirugía.

## CASO CLÍNICO

Paciente de 73 años, tabaquista. A nivel genital, distrofia vulvar con lesión exofítica de 5 x 3 cm a nivel de labio menor izquierdo que involucra clítoris y tercio inferior de uretra, sin adherencias a planos profundos. Biopsia histológica confirma carcinoma escamoso queratinizante invasor. Adenomegalias inguinales a izquierda, PAAF bajo guía ecográfica con citología positiva para malignidad. Resonancia magnética y tomografía abdominopélvica para evaluar extensión de enfermedad y relación con estructuras involucradas. Estadio III FIGO (T3N2M0) (Figura 1).

Se realizaron 3 ciclos de TP (paclitaxel intravenoso a 175 mg/m<sup>2</sup> en infusión de 3 horas y cisplatino intravenoso a 70 mg/m<sup>2</sup>) cada 21 días. La evaluación de la respuesta fue



FIGURA 1.



FIGURA 2.



FIGURA 3.

determinada según criterios de respuesta en tumores sólidos (RECIST, ver.1,0) mediante monitoreo clínico con mediciones seriadas y fotografías.

La paciente presentó buena respuesta clínica y tolerancia al tratamiento con una reducción del 70% del tamaño inicial (Figura 2).

Posteriormente se procedió a realizar vulvectomía anterior y linfadenectomía inguinofemoral bilateral.

El estudio definitivo de la pieza informó: Carcinoma escamoso invasor de 20 mm de extensión y bordes libres de neoplasia. Ganglios sin metástasis (0/12)

La paciente presenta actualmente un período libre de enfermedad de 27 meses en seguimiento en el servicio de ginecología oncológica (Figura 3).

## DISCUSIÓN

Si bien se trata de un reporte de un solo caso clínico tratado con quimioterapia neoadyuvante (TP), la paciente pudo beneficiarse de un tratamiento quirúrgico menos agresivo y con menor morbilidad evitando la necesidad de resección uretral y sus posibles complicaciones.

El concepto de neoadyuvancia en CVLA no es reciente, el primer reporte de la literatura data de más de 20 años. Shimizu publica en 1990 su experiencia a

propósito de un caso estadio IV con una respuesta clínica completa en base a esquema blomicina/vincristine/mitomicina-C/cisplatino<sup>(12)</sup>.

Estudios posteriores han demostrado resultados promisorios y con buenas tasas de respuesta destacando dos estudios fase II y series de casos en centros de referencia como se ilustra en la tabla 1.

TABLA 1.

Resumen de principales estudios en quimioterapia neoadyuvante en cáncer de vulva

Estudio	Nº Pa- cientes	Esquema	Tasa Respuesta	Tasa Ope- rabilidad
Durrant	31	Bleomycin/ methotrexate/ CCNU *	58%	26%
Benedetti -Panici	21	Cisplatino, Bleo- micina metro- texate	76 %	90%
Geisler	13	Cisplatin/5FU**; cisplatin	77%	77%
Aragona	35	Cisplatin/5FU**; cisplatin/paclitaxel; cisplatin/ 5FU**/pacli- taxel; cisplatin/ bleomycin/vin- cristine; bleomycin	86%	77%
Raspa- gliesi	10	Cisplatin/paclitaxel/ isfosma- dia; cisplatin/pa- clitaxel	90%	90%

CCNU \* - Lomustine

5FU\*\* - 5 Fluoracilo

Sin embargo, el régimen quimioterapéutico más apropiado y con menor morbilidad permanece aún indefinido por tratarse de una entidad poco frecuente, por la ausencia de estudios randomizados y por la heterogeneidad de los datos de la literatura al respecto.

Durrant et al (1990) en estudio fase II del EORTC con 31 pacientes logró una tasa de respuesta de 58% con el esquema Bleomicina/Metrotexate/Lomustine. Sin embargo, solamente 26% presentaron enfermedad reseccable luego de la quimioterapia. Este esquema se asoció con elevada toxicidad, inclusive 2 muertes vinculadas y 9 discontinuaron el tratamiento por efectos adversos intolerables<sup>(13)</sup>.

El otro estudio fase II es del EORTC Wagenaar et al (2001), utilizando las mismas drogas, con reducción de dosis del Metrotexate y de la Bleomicina. A pesar de la reducción de dosis la toxicidad continuó siendo elevada con una tasa de operabilidad similar del 32%<sup>(14)</sup>.

Dado los resultados poco alentadores comienzan a explorarse nuevos esquemas donde el cisplatino comienza a ser la nueva vedette.

En 1993 el grupo italiano de Benedetti – Panici publica un estudio en el cual 21 pacientes con CVLA recibieron 2 o 3 ciclos de cisplatino, bleomicina y metrotexate seguidos de cirugía<sup>(15)</sup>. Dos pacientes (10%) presentaron una respuesta parcial en el tumor y 14 pacientes (67%) presentaron una respuesta completa o parcial a nivel inguinal. La tasa de operabilidad seguida a la quimioterapia neoadyuvante fue del 90%, pero los procedimientos quirúrgicos continuaron siendo agresivos en el 79% de los casos.

Es de interés resaltar que la respuesta fue predominantemente linfonodal y no tanto del tumor primario. La combinación de la quimioterapia neoadyuvante y la cirugía radical presentaron una morbilidad aceptable pero con resultados terapéuticos menos alentadores a lo esperado y con una supervivencia a 3 años del 24%. Los autores concluyen que la quimioterapia neoadyuvante con este esquema no adicionaba beneficio sustancial a la cirugía en este grupo de pacientes con enfermedad avanzada.

Posteriormente y con el objetivo de evitar la exenteración buscando mayor respuesta tumoral, Geisler et al (2006) publica la realización de quimioterapia neoadyuvante en 13 pacientes con cisplatino (50 mg/m<sup>2</sup>) y 5 Fluouracilo (1000 mg/m<sup>2</sup>/24 h)<sup>(16)</sup>. La combinación alcanzó una respuesta clínica en todas las pacientes y en un 1 de ellas fue completa. Nueve pacientes fueron candidatas a vulvectomía radical mas linfadenectomía. De las 9 pacientes sometidas a cirugía y con respuesta clínica parcial, 4 presentaron respuesta patológica completa. El hecho más trascendente del estudio fue que ninguna de las pacientes requirió resección del esfínter anal o de la uretra. Luego de un seguimiento de 49 meses, ninguna de las 9 pacientes presentó recurrencias.

La serie más grande es del grupo Argentino, Aragona y colaboradores (2012) publican un estudio

prospectivo multicéntrico, enrolando 35 pacientes de 2 centros<sup>(14)</sup>. Cinco esquemas fueron evaluados, 4 esquemas basados en cisplatino y 1 régimen de con bleomicina solamente. Posteriormente, y de presentar respuesta clínica igual o mayor al 50% las pacientes fueron consideradas candidatas a cirugía radical (Vulvectomía radical o resección local radical más linfadenectomía bilateral inguinofemoral). Treinta y tres pacientes completaron los esquemas propuestos, y 86% fue la tasa de respuesta. Finalmente, 27 (77%) fueron sometidos a cirugía radical. En 2 casos de afectación rectal persistente, se realizó exenteración pélvica posterior. En 24/27 pacientes no se evidenció recurrencias en una media de seguimiento de 49 meses.

Los autores concluyen que mediante el uso de quimioterapia neoadyuvante en grupos seleccionados es factible aumentar la viabilidad quirúrgica en pacientes que inicialmente eran inoperables, favoreciendo la preservación de órganos y posibilitando cirugías menos agresivas.

Debido a que se utilizó 5 diferentes esquemas terapéuticos desafortunadamente no fue posible concluir el esquema más efectivo y con menos efectos adversos.

Debido a los resultados alentadores con el esquema TP en otros tipos de tumores escamosos localmente avanzados como el cáncer de cérvix uterino ha sido propuesto por algunos grupos este mismo esquema para cáncer de vulva localmente avanzado.

Recientemente, Raspagliesi et al (2014) en un estudio prospectivo de 10 pacientes con cáncer de vulva escamoso estadio III-IV tratadas con 3 ciclos de neoadyuvancia con esquemas TIP Paclitaxel (175 mg/m<sup>2</sup>)/ Ifosfamida (5 g/m<sup>2</sup>)/ Cisplatino (50 mg/m<sup>2</sup>) o TP Paclitaxel (175 mg/m<sup>2</sup>)/Cisplatino (70 mg/m<sup>2</sup>) y posteriormente vulvectomía parcial o radical más linfadenectomía inguinofemoral bilateral.<sup>(18)</sup>

La tasa de respuesta clínica fue del 80% mientras que la respuesta patológica fue completa en 1 caso, carcinoma in situ persistente en 2 casos y el resto de las pacientes con una remisión mayor al 50%. Una paciente presentó enfermedad progresiva durante el tratamiento y falleció 2 meses posteriores por su enfermedad.

Fue posible lograr márgenes negativos en el 67% de los casos mediante resecciones locales evitando procedimientos extensos y radicales. Un 40% de las pacientes presentaron toxicidad medular grado 3 - 4 que pudo ser tratada satisfactoriamente con factor estimulante de colonia de granulocitos.

La media del intervalo libre de enfermedad fue de 14 meses. Seis de las 7 recurrencias fueron locales y tratadas mediante nueva resección quirúrgica o radio-

terapia. Luego de un seguimiento de 40 meses el 55% de las pacientes se encontraban vivas y sin evidencia de enfermedad.

Los autores concluyen que dada la elevada respuesta y la toxicidad manejable de la neoadyuvancia con TP seguido de cirugía, podría ser considerada una buena estrategia terapéutica en este escenario clínico.

A pesar de tratarse de un único caso, este reporte evidenció una buena respuesta al esquema TP así como una adecuada tolerancia, lo cual sugiere que podría tratarse de un régimen adecuado en estos casos y que debería estudiarse en futuros ensayos clínicos.

Si bien la mayoría de los regímenes publicados sobre quimioterapia neoadyuvante en CVLA utilizan esquemas en base a platino en combinación con otros agentes las tasas de respuestas difieren ampliamente y no contamos con un tratamiento estándar.

Es necesario aún clarificar aspectos sobre esta estrategia, como ser el esquema más adecuado y como seleccionar precisamente aquellas pacientes que podrían beneficiarse de la misma.

Es imperativo contar en un futuro con estudios multicéntricos aleatorizados sobre diferentes esquemas que incorporen a su vez perfiles moleculares para determinar biomarcadores pronósticos y predictivos que permitan seleccionar el tratamiento más adecuado a cada paciente.

En conclusión, el CVLA avanzado es una enfermedad extremadamente heterogénea y agresiva que requiere de un tratamiento individualizado y que ofrezca posibilidades de curación con la menor morbilidad posible.

Los procedimientos quirúrgicos complejos y radicales de estos tumores por su tamaño así como por compromiso de estructuras vecinas han determinado la necesidad de investigar la quimioterapia neoadyuvante la cual se ha convertido en un componente integral del abordaje interdisciplinario de estas pacientes.

A pesar de que la quimioterapia neoadyuvante había sido dejada a un lado a favor de la radioquimioterapia, la toxicidad de la terapia trimodal y los resultados subóptimos en particular en pacientes con ganglios positivos es que surge nuevamente en los últimos años el rol de la misma.

En cuanto a perspectivas futuras, dado el avance en el conocimiento de la biología tumoral en el cáncer de vulva escamoso, resultados optimistas comienzan a visualizarse en terapias target.

A modo de ejemplo el Erlotinib (inhibidor de la tirosin quinasa del EGFR) ha demostrado ser eficaz en el cáncer vulvar recurrente<sup>(19)</sup>. La terapia antiangiogénica (Bevacizumab) es una estrategia terapéutica en los

cánceres HPV relacionados y ha demostrado mejorar la sobrevida en el tratamiento de cáncer de cuello uterino avanzado por lo cual podría ser utilizada en un futuro en CVLA asociado al HPV<sup>(20,21)</sup>.

Finalmente es importante mencionar que estas pacientes candidatas a neoadyuvancia sean referidas a centros especializados e incorporadas en protocolos nacionales que permitan esclarecer aún más esquemas y dosis que beneficien en un futuro a pacientes que padezcan esta enfermedad en el Uruguay.

## Referencias

1. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics. 2016;66(1):7–30.
2. Judson PL, Habermann EB, Baxter NN. Trends in the incidence of invasive and in situ vulvar carcinoma. *Obstet Gynecol.* 2006;107(5):1018–22.
3. National Cancer Comprehensive Network. *Vulvar Cancer Guidelines v1.* 2016.
4. Mahner S, Prieske K, Grimm D, Trillsch F, Prieske S, von Amsberg G, et al. Systemic treatment of vulvar cancer. *Expert Rev Anticancer Ther.* 2015;15(6):629–37.
5. Phillips B, Buchsbaum HJ, Lifshitz S. Pelvic exenteration for vulvovaginal carcinoma. *Am J Obs Gynecol.* 1981;141(8):1038–44.
6. Cavanagh D, Shepherd JH. The Place of pelvic exenteration in the primary management of advanced carcinoma of the vulva. *Gynecol Oncol* 1982;13: 318–22.
7. Graham K, Burton K. “Unresectable” vulval cancers: Is neoadjuvant chemotherapy the way forward? *Curr Oncol Rep.* 2013;15(6):573–80.
8. Moore DH, Ali S, Koh W-J, Michael H, Barnes MN, McCourt CK, et al. A phase II trial of radiation therapy and weekly cisplatin chemotherapy for the treatment of locally-advanced squamous cell carcinoma of the vulva: a gynecologic oncology group study. *Gynecol Oncol* 2012;124(3):529–33.
9. Lupi G, Raspagliesi F, Zucali R, Fontanelli R, Paladini D, Kenda R, et al. Combined preoperative chemoradiotherapy followed by radical surgery in locally advanced vulvar carcinoma: A pilot study. *Cancer.* 1996;77(8):1472–8.
10. Raspagliesi F, Zanaboni F, Martinelli F, Scasso S, Laufer J, Ditto A. Role of paclitaxel and cisplatin as the neoadjuvant treatment for locally advanced squamous cell carcinoma of the vulva. *J Gynecol Oncol.* 2014;25(1):22–9.
11. Buda A, Fossati R, Colombo N, Fei F, Floriani I, Alletti DG, et al. Randomized trial of neoadjuvant chemotherapy comparing paclitaxel, ifosfamide, and cisplatin with ifosfamide and cisplatin followed by radical surgery in patients with locally advanced squamous cell cervical carcinoma: The SNAP01 (Studio Neo-Adjuvante Portio) Italian Collaborative Study. *J Clin Oncol.* 2005;23(18):4137–45.
12. Shimizu Y, Hasumi K, Masubuchi K. Effective chemotherapy consisting of bleomycin, vincristine, mitomycin C, and cisplatin (BOMP) for a patient with inoperable vulvar cancer. *Gynecol Oncol.* 1990;427(36):423–7.
13. Durrant KR, Mangioni C, Lacave AJ, George M, van der Burg MEL, Guthrie D, et al. Bleomycin, methotrexate, and CCNU in advanced inoperable squamous cell carcinoma of the vulva: A phase II study of the EORTC gynecological cancer cooperative group (GCCG). *Gynecol Oncol.* 1990;37(3):359–62.
14. Wagenaar HC, Colombo N, Vergote I, Hoctin-Boes G, Zanetta G, Pecorelli S, et al. Bleomycin, methotrexate, and CCNU in locally advanced or recurrent,

- inoperable, squamous-cell carcinoma of the vulva: an EORTC Gynaecological Cancer Cooperative Group Study. *European Organization for Research and Treatment of Cancer. Gynecol Oncol.* 2001;81(3):348–54.
15. Benedetti-Panici P, Greggi S, Scambia G, Salerno G, Mancuso S. Cisplatin (P), bleomycin (B), and methotrexate (M) preoperative chemotherapy in locally advanced vulvar carcinoma. *Gynecol Oncol.* 1993;50(1):49–53.
  16. Geisler JP, Manahan KJ, Buller RE. Neoadjuvant chemotherapy in vulvar cancer: Avoiding primary exenteration. *Gynecol Oncol.* 2006;100(1):53–7.
  17. Aragona AM, Cuneo PN, Soderini AH, Alcoba E, Greco A, Reyes C, et al. Tailoring the treatment of locally advanced squamous cell carcinoma of the vulva : neoadjuvant chemotherapy followed by radical surgery: results from a multicenter study. *Int J Gynecol Cancer.* 2012;22(7):1258–63.
  18. Raspagliesi F, Zanaboni F, Martinelli F, Scasso S, Laufer J, Ditto A. Role of paclitaxel and cisplatin as the neoadjuvant treatment for locally advanced squamous cell carcinoma of the vulva. *J Gynecol Oncol.* 2014;25(1):22–9.
  19. Horowitz NS, Olawaiye AB, Borger DR, Growdon WB, Krasner CN, Matulonis UA, et al. Phase II trial of erlotinib in women with squamous cell carcinoma of the vulva. *Gynecol Oncol.* 2012;127(1):141–6.
  20. Monk BJ, Sill MW, Burger RA, Gray HJ, Buekers TE, Roman LD. Phase II trial of bevacizumab in the treatment of persistent or recurrent squamous cell carcinoma of the cervix: a gynecologic oncology group study. *J Clin Oncol.* 2009;27(7):1069–74.
  21. Reade CJ, Eiriksson LR, Mackay H. Systemic therapy in squamous cell carcinoma of the vulva: current status and future directions. *Gynecol Oncol.* 2014;132(3):780–9.

# Quimioterapia neoadyuvante en cáncer de cérvix

## La asociación con Radioterapia

Dra. Veronica Terzieff<sup>1</sup>

### Resumen

Treinta años después de la publicación del primer trabajo con quimioterapia neoadyuvante en cáncer de cérvix, aún no está claro cuál es su beneficio a nivel global. El único metaanálisis que explora la asociación con radioterapia, publicado hace 12 años, no refleja nuestra situación actual.

Se hace pues necesaria una puesta al día del tema, para entender las limitaciones y las posibilidades de esta modalidad en nuestra práctica clínica.

En este trabajo se revisa la evidencia disponible sobre la asociación de quimioterapia neoadyuvante y radioterapia, desde el punto de vista teórico y clínico.

Palabras clave: Cáncer de cérvix, quimioterapia neoadyuvante, radioterapia.

### Sumário

Trinta anos após ter sido publicado o primeiro estudo com quimioterapia neoadjuvante em câncer do colo do útero, ainda não está claro qual é o seu benefício global. O único meta-aná-

lise que explorou a associação com radioterapia foi publicado há 12 anos, e não reflète a situação atual.

É necessária uma atualização do tema, para compreender as limitações e as possibilidades desta modalidade na nossa prática clínica.

Neste trabalho se examina a evidencia disponível da associação de quimioterapia neoadjuvante e radioterapia, desde o ponto de vista teórico e clínico. tratamento.

Palavras-chave: câncer do colo do útero, quimioterapia neoadjuvante, radioterapia.

### Summary

Thirty years after the publication of the first study on neoadjuvant chemotherapy in cervix cancer, its eventual benefit remains unclear.

The only meta-analysis that explored the association with radiation therapy was published 12 years ago, and it does not reflect our present situation.

An update of the topic is necessary in order to understand the limitations and possibilities of this strategy in our clinical practice.

In this work, the available evidence on the association of neoadjuvant chemotherapy and radiation therapy is reviewed, from both a theoretic and clinical point of view..

Keywords: cervical cancer, neoadjuvant chemotherapy, radiation therapy.

1. Dra. Veronica Terzieff  
Oncóloga Médica  
Instituto de Radiología y Centro de Lucha Contra el Cáncer  
Centro Hospitalario Pereira Rossell  
Montevideo, Uruguay

La quimioterapia (QT) es de introducción relativamente reciente en el cáncer de cérvix (CC). Mientras la radioterapia ganó experiencia desde los comienzos del s XX, el primer reporte de actividad de QT en CC avanzado se publicó en 1983.<sup>(1)</sup> En ese trabajo Friedlander y cols utilizaron un plan de QT con cisplatino, vinblastina y bleomicina (PVB), con una tasa de respuesta global de 60%, lo que demostraba que la QT podía ser una herramienta útil en el tratamiento del CC. Poco tiempo después, en 1985, Kim y cols. presentaron los resultados preliminares del primer estudio con QT neoadyuvante (QTNA)<sup>(2)</sup>.

Treinta años después, seguimos sin saber con certeza cuál es el papel de la QTNA en CC. Hay sin embargo en los últimos años un interés renovado por esta modalidad, producto de los cambios que se han generado en el enfoque de tratamiento.

## NEOADYUVANCIA Y RADIOTERAPIA RADICAL

La RT con QT concurrente en base a cisplatino es actualmente el tratamiento estándar en CC en los estadios IB2 y IIA2 a IVA. Los datos de los registros de cáncer muestran buenos resultados en estadios localizados pero disminución clara de la sobrevida (SV) a partir del estadio II (**Tabla 1**).

En un intento por mejorar estos resultados, numerosos trabajos han explorado el posible beneficio de QT adyuvante. Analizar esos datos es muy difícil: hay una gran heterogeneidad de criterios y esquemas, y faltan estudios randomizados con planes actuales y número adecuado de pacientes. Con todas esas limitantes, hasta la fecha no se ha podido probar clara-

mente un beneficio en sobrevida de la QT adyuvante administrada luego de un tratamiento de QT-RT con criterio radical (5), y por lo tanto no es una práctica estándar.

Pero, ¿podría la administración de QT ser más efectiva **antes** de la RT?

Una QTNA efectiva, que resulte en una disminución del volumen tumoral, podría aportar varias ventajas teóricas:

- reducir el volumen a irradiar (con probable disminución de toxicidad)
- reducir las áreas hipóxicas radorresistentes.
- controlar la enfermedad micrometastásica.

Y la administración antes de la RT permitiría evitar las modificaciones vasculares en el área irradiada, que podrían limitar el acceso de las drogas y disminuir así su efectividad. Ésta es, justamente, una de las bases teóricas más atractivas del tema.

## LAS BASES: ALTERACIONES VASCULARES INDUCIDAS POR RT

La RT ionizante provoca un estado de estrés oxidativo, que induce la sobreexpresión de múltiples mediadores: TGFβ, VEGF, TNFα, IFNγ, IL 1 y 8<sup>(6)</sup>.

Hay un aumento de la expresión vascular de Factor Nuclear κB (FNκB), un factor de transcripción proinflamatorio que a su vez modula la expresión de citoquinas y moléculas de adhesión a nivel endotelial.<sup>(7)</sup>

En el endotelio normal, la sobreexpresión de FNκB lleva al aumento de la transcripción de la óxido nítrico sintetasa, cuyo producto —el óxido nítrico— tiene un rol contrario, inhibiendo los fenómenos inflamatorios y jugando un papel fundamental en la integridad en-

**TABLA 1**

Sobrevida a 5 años (%) de acuerdo al estadio en cáncer de cérvix. Datos de registros de cáncer del Reino Unido y EEUU.

Estadio	Cancer Research UK 2002-2006 (3)	Estadio	National Cancer Data Base EEUU 2000-2002 (4)
I	95.9	IA	93.2
II	54.4	IB	80.3
III	37.9	IIA	63.2
IV	5.3	IIB	58
		IIIA	35.4
		IIIB	32.4
		IVA	16.1
		IVB	14.6

dotelial<sup>(8)</sup>. Luego de la radiación, los niveles de óxido nítrico están disminuidos en forma anormal, y por lo tanto hay una potenciación de todo el proceso inflamatorio descrito<sup>(7)</sup>. En la injuria vascular aguda, la desorganización vascular aumenta la permeabilidad; hay un aumento del flujo sanguíneo tumoral inicial, que también está influido por la disminución de la presión del líquido intersticial al reducirse el volumen tumoral<sup>(9)</sup>.

A estos cambios agudos sigue una fase crónica con fibrosis local, secundaria a una acumulación descontrolada de la matriz. En los vasos irradiados se ha podido detectar además niveles elevados de FNkB en forma crónica, lo que sugiere una activación anormal y persistente en el tiempo de los cambios del estrés oxidativo.<sup>(7)</sup>

Todas estas alteraciones, agudas y crónicas, resultan en una alteración del lecho vascular tumoral. Parece legítimo preguntarse si estas alteraciones pueden tener impacto en el acceso de una droga administrada por vía intravenosa. De ser así, la administración previa a RT podría significar una ventaja.

Los datos de estudios clínicos con QT en estadios avanzados muestran que la tasa de respuesta es mayor si la lesión no asienta en zona irradiada (**Tabla 2**)

No se puede descartar otros factores (inducción de resistencia por la RT, selección de clones resistentes, fenotipo intrínsecamente resistente), pero desde el punto de vista teórico es aceptable pensar que el tumor se encontrará antes de la RT más accesible a la QT, y que este hecho puede impactar en el efecto final.

**TABLA 2**

Tasa de respuesta (%) en pacientes tratadas con QT por CC avanzado<sup>(10)</sup>.

	RT previa	No RT previa
Cisplatino 5FU	29	69
Cisplatino Ifosfamida Bleomicina	65	74
Carboplatino Ifosfamida Bleomicina	29	89

## LAS BASES: CUESTIONAMIENTOS DE LA RADIOBIOLOGÍA

Aún si consideramos que la administración previa es la manera más efectiva de administrar la QT, algunos

cuestionamientos pueden plantearse desde el punto de vista radiobiológico:

- Al exponer el tumor a QT, podrían seleccionarse clones resistentes, o inducirse mecanismos de resistencia cruzada.
- En los casos de no respuesta, se podría estar produciendo un retraso significativo en el inicio del tratamiento potencialmente curativo.
- La eventual toxicidad de QT podría impactar en la duración global de la RT-QT, un hecho que tiene impacto pronóstico negativo demostrado.<sup>(11)</sup>

El efecto de la quimioterapia sobre el tumor y su eventual interferencia con la RT son pues cuestiones de vital importancia. ¿Qué sabemos al día de hoy?

### Inducción de radiorresistencia por QT

El efecto terapéutico de la radiación ionizante se ejerce a través de daño del ADN de diversos tipos. Dentro de ellos, la rotura doble cadena (DSB, siglas en inglés) es considerada el efecto más importante para el daño letal de la RT<sup>(12)</sup>.

El daño desencadena mecanismos de reparación, que, de ser efectivos, permitirán la supervivencia de la célula. Por lo tanto, la reparación efectiva de las DSB es un mecanismo de radiorresistencia, y se ha comprobado de hecho que las células radiorresistentes exhiben una mayor fidelidad que las radiosensibles en la reparación de esas roturas.<sup>(11, 13)</sup>

La exposición de la célula a la QT (en primera instancia, a cisplatino, el fármaco más estudiado) puede modificar la respuesta a la RT al interactuar justamente a nivel de los mecanismos de reparación.

### Los efectos de la exposición a cisplatino

La citotoxicidad del cisplatino es atribuida a la interacción con las purinas del ADN, que resulta en uniones ADN-proteína y ADN-ADN (intra e intercatenarias). Dentro de esas uniones, los aductos intracatenarios son considerados los más importantes para el efecto terapéutico. El daño resulta en la activación de la vía apoptótica, el efecto final de la droga.<sup>(14)</sup>

Sin embargo, como en el caso de la radiación, la exposición a cisplatino activa también mecanismos de reparación de ADN.

En el trabajo de L'Espérance y col.<sup>(15)</sup> se utilizaron esferoides con células de cinco líneas de cáncer de ovario. Mediante técnica de microarreglos se analizó el perfil de expresión de 22.000 genes tras exposición a cisplatino, topotecan y paclitaxel.

En el caso del cisplatino, se produjo un aumento en la expresión de 205 genes, entre los cuales 19 se re-

lacionaban directamente con mecanismos de reparación y duplicación de ADN. Paralelamente, disminuyó la expresión de 13 genes vinculados con la apoptosis.

Otro de las interacciones importantes de cisplatino y RT ocurre a nivel del complejo DNA-PK, una de las enzimas involucradas en reparación de las roturas DSB por el mecanismo de recombinación no homóloga de extremos (NHEJ, siglas en inglés).

Los aductos de platino-ADN tienen un efecto inhibitorio sobre la actividad de DNA-PK, y éste es uno de los mecanismos que se cree están involucrados en el efecto radiosensibilizador de cisplatino<sup>(11)</sup>. Sin embargo, hallazgos recientes sugieren que el grado de inactivación de DNA-PK depende de la topografía y polaridad del aducto en la cadena de ADN, por lo que la inhibición no sería uniforme.<sup>(16)</sup> Adicionalmente, se cree que la inhibición de DNA-PK por los aductos podría resultar en la hiperactivación paralela de la enzima por vías alternativas, como el complejo MRN.<sup>(11,16)</sup>

En resumen, la exposición al cisplatino resulta paralelamente en daño de ADN y activación de mecanismos reparadores. Si bien en principio es de esperar un efecto aditivo (eventualmente sinérgico), la activación de mecanismos reparadores dirigidos a las DSB podría también, en teoría, interferir con el efecto de la RT. Los estudios in vitro han intentado aclarar si ese efecto es relevante desde el punto de vista radiobiológico.

### **Radorresistencia inducida por QT: los hallazgos in vitro**

Estudios in vitro han hallado que la exposición a cisplatino puede disminuir la sensibilidad de algunas células a la radiación ionizante. En el estudio de Britten y cols se expusieron 19 líneas de CC a cisplatino a una concentración de 1 mcg/ml. Se analizó la "radiosensibilidad clínicamente relevante", medida como la fracción de supervivencia luego de 2 Gy (SF2). En 11 de esas líneas, la radiosensibilidad así medida disminuyó con el cisplatino<sup>(17)</sup>.

El efecto parece depender del propio fenotipo celular. En un interesante estudio con ocho líneas celulares, se desarrolló un modelo matemático que permitió predecir la modificación de la radiosensibilidad inducida por cisplatino. Las líneas celulares con un SF2 inicial <0.51 se volvían más resistentes luego de exponerse al cisplatino. Estudios posteriores confirmaron este hallazgo en veinte líneas adicionales de varios tejidos, variando ligeramente el valor (0.65). Es decir, en líneas con un SF2 inicial > 0.65 el cisplatino tendría poco impacto en la radiosensibilidad<sup>(11)</sup> (La tabla completa con los estudios se encuentra en esa referencia).

Estos hallazgos sugieren que la exposición a QT

puede inducir radorresistencia, pero que ese efecto no es universal y depende en parte de características propias de la célula.

Sin embargo, la modulación de la sensibilidad no es el único efecto biológico relevante de la interacción QT- RT.

En el estudio de Britten, la suma de la muerte celular por cisplatino y por irradiación fue el doble que la obtenida por RT exclusiva, a pesar de el efecto observado sobre la radiosensibilidad medida in vitro.<sup>(17)</sup> El efecto final parece resultar pues la suma de la modulación de la radiosensibilidad y de un efecto aditivo/sinérgico de ambos tratamientos. En estas condiciones, no es válido utilizar la medida de la radiosensibilización in vitro como sustituto exclusivo de eficacia terapéutica en CC.<sup>(17)</sup>

En la búsqueda de datos para este trabajo, no encontramos evidencia clara proveniente de los estudios in vitro de que la QT con cisplatino administrada antes de la irradiación impacte negativamente en el control tumoral final.

### **ESTUDIOS CLINICOS: EL METAANÁLISIS DE 2003**

El estudio en conjunto de los múltiples trabajos publicados es difícil. El único metaanálisis a la fecha<sup>(18)</sup> fue publicado en 2003. Identificó 24 trabajos que comparaban QTNA y RT disponibles hasta 2002, de los cuales 18 resultaron elegibles para el análisis. Entre ellos hay uno uruguayo, de Félix Leborgne y col., del Hospital Pereira Rossell de Montevideo<sup>(20)</sup>. En la **Tabla 3** se muestran los datos generales de los 15 trabajos publicados (el metaanálisis también incluyó tres trabajos no publicados). A primera vista puede verse la heterogeneidad en el enfoque:

- los planes de QT varían; aunque todos incluyen cisplatino, las dosis totales van de 100 a 300 mg/m<sup>2</sup>, con intervalos de entre 10 y 28 días.
- Las combinaciones propuestas son planes ensayados en CC avanzado en los años 1980 y 1990, y ninguna de ellas es de uso corriente actual.
- los esquemas de RT también varían: dosis de RT externa 40- 60.8 Gy e intracavitaria 18-80. Las dosis totales administradas variaron entre 55 y 80 Gy. En todos los casos se trató de RT sin cisplatino concurrente.

Las autoras recalcan las dificultades en acceder a los datos originales en varios casos, y en el análisis, dado la heterogeneidad de enfoques. Este hecho limitó también la capacidad de hacer análisis de subgrupo.

**TABLA 3**Estudios Fase III comparando QTNA + RT vs RT <sup>(18)</sup>.

Autor	Año	N	Estadío	Plan de QT	Cada (días)	No de ciclos	RT (Gy) TCT BT
Souhami (19)	1991	103	IIIB	CDDP - MMC Bleo	21	3	50 30
Cárdenas	1991	31	IIB	CDDP – EPI CTX	21	4	50 33.2
Tattersall	1992	71	IIB-IV	CDDP-VBL Bleo	21	3	40-55
Chauvergne	1993	151	IIB-III	MTX – CDDP Clorambucil VCR	21	2-4	50 18
Cárdenas	1993	30	IIIB	CDDP – EPI CTX	21	4	50 33
Chiara	1994	64	IIB-III	CDDP	15	2 (+ 4 post QT)	60 40
CCSG AOCOA (*)	1995	260	IIB-IVA	Epirrubici- naCDDP	21	2-3	40/50 30/35
Sardi	1996	108	IIIB	PVB	10	3	50-60 25-35
Sundfør	1996	96	IIIB-IVA	CDDP-5FU	21	3	64.8
Sardi	1997	145	IIB	PVB	10	3	50-60 25-35
Leborgne (20)	1997	97	IB >4cm -IVA	CDDP - Bleo VCR	10	3	20-60 30-60
Sardi	1998	147	IIB	PVB	10	3	50 35-40
Kumar	1998	173	IIB-IVA	BIP	21	2	50 30
Herod	2000	177	II-IVA	BIP	28	2-3	S/D
Symonds	2000	204	II-IVA	CDDP MTX	14	3	40/45 + B24/33.7

CDDP=cisplatino - MMC=Mitomicina C – Bleo=Bleomicina – EPI=epirrubicina - CTX=ciclofosfamida – BL=vinblastina – VCR=vincristina – MTX=metotrexate - BIP= Bleomicina-Ifosfamida-Cisplatino – PVB=Cisplatino-Vinblastina-Bleomicina. (\*) CCSG AOCOA: Cervical Cancer Study Group of the Asian Oceanian Clinical Oncology Association

### Resultados: impacto en sobrevida

En el análisis en conjunto, no se pudo demostrar beneficio en sobrevida del agregado de QTNA. (Tabla 4) Sin embargo, la gran heterogeneidad llevó a análisis adicionales y, finalmente, se observó que había dos factores que podían discriminar grupos con beneficio en QTNA : la duración del ciclo y la dosis de cisplatino.

La **duración del ciclo** mayor a 14 días (“ciclos largos”) se asoció a un aumento de 25% de riesgo de muerte, mientras que los “ciclos cortos” ( $\leq 14$  días) se asociaron a 17% de reducción en el mismo riesgo.

El análisis de los Hazard Ratio (HR) concluyó en un aumento absoluto de 8% de muerte a los 5 años con

los ciclos largos, y una disminución de la misma de 7% con los cortos.

Una **dosis de cisplatino** igual o mayor a 25 mg/m<sup>2</sup> se asoció a una reducción de 9% del riesgo de muerte. En los estudios con dosis menores, el HR de 1.35 sugirió 35% de aumento de riesgo de muerte.

De la misma manera, la sobrevida a 5 años se redujo 11% con las dosis bajas, y mejoró un 3% en las mayores.

El conjunto de resultados se detalla en la **Tabla 5**.

Con todas las limitantes descritas, los resultados del metaanálisis que se refieren al beneficio de QTNA a RT pueden resumirse de esta manera:

**TABLA 4**

Resultados del análisis global para el grupo de QTNA en el metaanálisis de 2003. Modificado de Tierney y col.<sup>(18)</sup>

Objetivo	HR (95%CI),	p
Sobrevida	1.05 (0.94-1.19)	0,393
Sobrevida libre de enfermedad	1.00 (0.88-1.14)	1,00
Sobrevida libre de enfermedad locorre-gional	1.03 (0.90-1.17)	0,654
Sobrevida libre de metástasis	1.0 (0.88 –1.14)	1,000

**TABLA 5**

Resultados en Sobrevida de la Duración del ciclo y de la Dosis de cisplatino neoadyuvante en el metaanálisis de 2003<sup>(18)</sup>

	Duración del ciclo de cisplatino (días)		Dosis de cisplatino (mg/m <sup>2</sup> )	
	≤ 14	> 14	< 25	≥ 25
No de estudios	6 (*)	11	7	11
Pacientes/ Eventos	445/860	629/1214	413/845	671/1229
HR (95%CI)	0.83 (0.62-0.92)	1.25 (1.07-1.46)	1.35 (1.11-1.64)	0.91 (0.78-1.05)
p	0.005	0.005	0.002	0.200

(\*) se excluyó un estudio con un HR extremo, que redujo la heterogeneidad, pero aún así se mantuvo la tendencia.

- en el análisis en conjunto no fue posible demostrar un beneficio de agregar QTNA a la RT, pero parece haber subgrupos en los cuales la QTNA tuvo impacto.
- la duración del ciclo de cisplatino parece tener un efecto en la sobrevida, con beneficio en los ciclos "cortos" (menores o iguales a 14 días), y el efecto contrario en los ciclos más largos.
- la intensidad de la dosis de cisplatino parece tener ese mismo comportamiento: beneficio con dosis igual o mayores a 25 mg/m<sup>2</sup> y disminución de sobrevida con dosis menores.
- el análisis tiene grandes limitaciones dadas fundamentalmente por la heterogeneidad de los trabajos.

¿Qué significan estos hallazgos? Con el conocimiento de la radiobiología, es razonable pensar que ciclos más largos podrían permitir una repoblación celular que, además, puede haber desarrollado meca-

nismos de resistencia. Es posible también que ciclos más largos impacten al retrasar el inicio de la RT.

En cuanto a la dosis, las dosis menores de cisplatino podrían provocar daños subletales, capaces de ser reparados y de, eventualmente, disparar mecanismos de radorresistencia.

Todo esto son hipótesis plausibles, pero no se han comprobado. Hay incluso otro factor a considerar: todos los estudios utilizaron RT exclusiva. En el contexto actual, la RT concurrente con cisplatino semanal a 40 mg/m<sup>2</sup> es el estándar de tratamiento en estos casos. ¿Se mantendría el efecto de la QTNA descrito en este caso? ¿O será que el beneficio de la QT se derivó justamente de esa administración densa de cisplatino y, por lo tanto, la QTNA se convertiría en un tratamiento redundante?

El metaanálisis no puede responder a esas preguntas.

## ESTUDIOS CLÍNICOS: LOS TRABAJOS POSTERIORES

Han pasado 12 años desde la publicación del trabajo. En este tiempo, la RT concurrente con cisplatino se transformó en el estándar de tratamiento, se introdujeron drogas nuevas como los taxanos y gemcitabine, y asoman las terapias antiangiogénicas. Es indispensable analizar el tema incorporando todos esos nuevos factores. Y sin embargo, sigue siendo difícil, porque la mayoría de los trabajos se ha enfocado en QTNA y cirugía.

En febrero 2016 se publicó en línea el trabajo de De Azevedo y col. la primera revisión sistemática importante con datos más recientes con QTNA y RT<sup>(21)</sup>.

Los autores relevaron 7607 referencias, de las cuales únicamente 7 resultaron estudios elegibles para análisis. De los siete estudios, cuatro eran fase II y tres estudios de cohorte, retrospectivos.

Sólo dos estudios fueron publicados completos. Los restantes cinco fueron presentados en congreso, y tienen limitaciones en el reporte de datos.

Las características de los estudios pueden verse en la **Tabla 6**.

Hay unos cuantos factores que limitan el análisis en conjunto de este grupo:

- El número de pacientes es bajo en todos los casos. (Entre todos los estudios el total es de 323 pacientes).
- Los detalles sobre RT están disponibles sólo en dos de los estudios.
- En uno de ellos, 41% de las pacientes recibió RT sin cisplatino concurrente.

**TABLA 6**

Los estudios de la revisión de 2015 de de Azevedo y col.<sup>(21)</sup>

Autor	Año	N	Estadío	Plan de QT	Cada (días)	No de ciclos	QT-RT
McCormack etl (22) +	2013	46	IB2-IVA	CARBO PACLI	7	6	TCT 50.4 BT - CDDP
Singh et al (23) +	2013	28	IIB2-IVA	CARBO PACLI	7	6	TCT 50.4 BT - CDDP
Rodriguez Riao et al (+)	203	57	IB2-IVA	CDDP PACLI CAPE	21	3	Sin detalles
Paulson et al (*)	2012	49	II-III	CARBO PACLI (y otros)	21	5 (1-8)	Sin detalles
Graham et al (*)	2012	63	IB2-IVA	CDDP PACLI	21	4 (2-6)	Sin detalles 41% recibió RT exclusiva
Nagai et al (+)	2012	22	Ganglios + iliacos co- munes o pa- raorticos	CDDP PACLI	21	2-3	Sin detalles QT concurrente incluyó paclitaxel y cisplatino
Reed et al (*)	2010	58	>IIB	CDDP PACLI	21	=/> 4 72%	Sin detalles

(+): Estudio Fase II

(\*): Estudio retrospectivo observacional

**TABLA 7**

Tasas de respuesta y sobrevida de los estudios del análisis de De Azevedo y col. <sup>(21)</sup>

Estudio	Respuesta QT-NA (%)	Respuesta global (%)	Seguimiento (meses)	SLE (%)	SG (%)
McCormack	70	85	36	68	67
Singh	67.8	85.7	12	78	NR
Rodriguez-Riao	NR	100	NR	NR	NR
Paulson	NR	57.2	24	65	93
Graham	NR	">90"	24	50	60
Nagai	NR	90.9	22	68	81
Reed	NR	92	NR	NR	NR

NR= No reportado

- Las tasas de respuesta a la QTNA se reportan sólo en dos estudios. En el resto, se trata de la respuesta final, incluyendo RT.
- El seguimiento en todos los casos es corto.

En cuanto a progresión bajo tratamiento, solamente hay datos de tres estudios, con progresión en 4 y 7.1%. en los dos estudios publicados<sup>(22, 23)</sup> y ninguna progresión en el restante.<sup>(21)</sup>

### Efectividad de QTNA

En los dos estudios que reportan la tasa de respuesta a QTNA, ésta ronda el 70% (67.8 y 70%)<sup>(22,23)</sup>.

Los resultados en respuesta y efecto sobre SG /SLE se listan en la **Tabla 7**.

### Impacto de la QT en la adherencia a RT

Dos estudios no informan el dato, en el resto se completó el tratamiento en 82,4-97.8%. Se produjo algún tipo de retraso en el tratamiento de RT en 40% de los casos en el estudio de McCormack<sup>(22)</sup>, el resto no re-

porta ese dato. Dado que no se trata de trabajos comparativos, no hubo manera de determinar cómo impactó ese retraso en los resultados finales.

Con los datos actuales no es posible determinar que QTNA tenga un efecto negativo en el curso de la RT, aunque tampoco podemos descartarlo.

### Toxicidad

Los estudios no incluyen un análisis de la calidad de vida bajo tratamiento. Algunos tampoco reportan las toxicidades. La reportada más comúnmente fue la hematológica. Globalmente los autores de la revisión consideran la toxicidad como manejable, con las limitaciones del análisis. Sin embargo, hubo tres muertes bajo tratamiento: dos en el estudio con el triplete cisplatino-paclitaxel-capecitabine, otra en uno con cisplatino-paclitaxel cada 21 días. Las muertes en el grupo del triplete con fluoropirimidinas representan 3.5% de la población total de ese estudio. Si nos movemos en un rango de beneficio estrecho, como parece ser el caso de la QTNA, es de suma importancia considerar la toxicidad de los planes.

### Un posible beneficio de QTNA

La baja calidad de los datos de los estudios es citada por los autores como la principal limitante para un análisis profundo. En esas condiciones, estiman que es posible esperar un beneficio adicional de 5-10% en la tasa de respuestas comparado con RT-QT, y que 2-3 ciclos de QTNA permitirían ofrecer ese resultado a la mayor parte de las pacientes, evitando retrasos significativos en los casos de no respuesta.<sup>(21)</sup>

Todas estas conclusiones, así como un eventual traslado del beneficio a la sobrevida global, deben confirmarse en un estudio randomizado.

### EN BUSCA DEL MEJOR ESQUEMA DE QT

La QT en CC ha cambiado desde los estudios del metaanálisis de 2003.

Los planes multidroga son claramente tóxicos. El plan BOMP, por ejemplo, se asoció a cuatro muertes por toxicidad pulmonar en el estudio de Souhami de 1991<sup>(19)</sup>. En el estudio GOG-149, el agregado de bleomicina a un doblete de ifosfamida y cisplatino aumentó la toxicidad pero no hubo ningún beneficio adicional<sup>(24)</sup>, y esta droga no es actualmente usada en CC.

Sin embargo, aún no sabemos cuál es la mejor combinación para una QTNA asociada a RT-QT.

### Dobletes de platino

La respuesta a los dobletes de cisplatino en CC avanzado ronda el 30%. En la **Tabla 8** se muestran los resultados de tres estudios fase III del GOG que compararon dobletes diferentes con cisplatino monodroga en estadíos IVB o recurrente<sup>(25,26,27)</sup>. En el estudio GOG-204, se comparó la actividad de los dobletes de cisplatino con paclitaxel, gemcitabine, topotecan y vinorelbine y, aunque la tendencia pareció favorecer al doblete con paclitaxel, el resto demostró actividad similar.<sup>(28)</sup>

**TABLA 8**

Resultados de los dobletes basados en cisplatino en tres estudios Fase III del GOG<sup>(25,26,27)</sup>.

	GOG-110 Ifosfamida	GOG-169 Paclitaxel	GOG-179 Topotecan
RR (%)	31	36	27
SG (meses)	8.3	9.7	9.4

Si esta tasa de respuesta se traslada directamente al contexto de QTNA, se trata de un resultado discreto. Sin embargo, los estudios con carboplatino y paclitaxel en QTNA mencionados anteriormente, mostraron más del doble de respuesta.

No hay estudios significativos con dobletes con gemcitabine o topotecan en QTNA. Un estudio Fase II del INCA de Brasil (NCT02309658) con dos ciclos de cisplatino-gemcitabine seguidos de RT-QT cerró en octubre de 2015, y se aguardan a los resultados.

A esta altura es imprescindible una evaluación en profundidad de la actividad de los dobletes de platino en QTNA en un estudio Fase III a gran escala. Sólo así podremos determinar con certeza el beneficio ofrecido a nuestras pacientes.

### Carboplatino vs. Cisplatino

La gran mayoría de los estudios en QTNA incorporan cisplatino, pero carboplatino, con un perfil de toxicidad generalmente más aceptable y mayor comodidad de administración, ha generado mucho interés.

Dos estudios en CC avanzado demostraron una actividad similar de los doblete de paclitaxel con carboplatino o cisplatino.<sup>(29,30)</sup>

En el estudio de Moore y col., una tendencia parece favorecer al brazo de carboplatino en las pacientes que recibieron previamente cisplatino.<sup>(29)</sup>

A la fecha, parece aceptable asumir una actividad más o menos equivalente de carboplatino y cisplatino en CC.

## Dosis Densa

Una línea de investigación interesante es el esquema de dosis densa. Si bien la experiencia reciente es escasa, es alentadora. Y aunque todavía no sabemos qué significado clínico real tienen los hallazgos del metaanálisis de 2003, podrían sugerir un ventaja de estos esquemas en QTNA.

El único estudio Fase III con QTNA en dosis densa que pudimos encontrar en esta revisión se encuentra en curso: INTERLACE (NCT01566240), del University College de Londres y Cancer Research UK. Se compara RT-QT con el mismo tratamiento precedido de 6 semanas de QTNA con doblete de carboplatino + paclitaxel

Los esquemas respectivos de tres estudios con dosis densa se encuentran en la **Tabla 9**.

**TABLA 9**

Esquemas de dosis densa en QTNA <sup>(22, 23)</sup>.

	QT	Frecuencia (días)	Total de ciclos
McCormack et al <sup>(22)</sup>	Carboplatino AUC2 Paclitaxel 80 mg/m <sup>2</sup>	7	6
Singh et al <sup>(23)</sup>	Carboplatino AUC2 Paclitaxel 60 mg/m <sup>2</sup>	7	6
INTERLACE (NCT01566240) en curso	Carboplatino AUC2 (máx 270 mg) Paclitaxel 80 mg/m <sup>2</sup> (máx. 160 mg)	7	6

## Los tripletes

El triplete TIP (cisplatino-ifosfamida-paclitaxel) es un régimen efectivo en QTNA previa a cirugía. En el estudio SNAP-02, que comparó TIP y el doblete cisplatino-paclitaxel (TP) como QTNA previa a cirugía, el estudio patológico reportó 43% de respuesta en el grupo de TIP y 25% en el de TP.<sup>(31)</sup>

Ese plan es el preferido de algunos centros, pero en el contexto de una RT-QT radical es necesario tener prudencia dado la probable suma de toxicidades.

La toxicidad hematológica 3-4 es uno de los principales efectos adversos del triplete TIP; en el estudio comparativo, se produjo en 78% del grupo TIP y 29%

en el TP.<sup>(31)</sup> En el estudio SNAP 01, que mostró la superioridad de TIP sobre el doblete ifosfamida-cisplatino en QTNA, se produjeron tres muertes (una con TIP).<sup>(32)</sup>

De la experiencia en QTNA previa a RT con los carcinomas escamosos de cabeza y cuello surge también el interés por los tripletes con platino, taxano y fluoropirimidinas. A la fecha, el único estudio que exploró un triplete similar seguido de QT-RT en CC es el trabajo de Rodriguez-Riao, presentado en congreso y recogido por De Azevedo.<sup>(21)</sup>

Como concepto, los tripletes con fluoropirimidinas, planes relativamente tóxicos, plantean las mismas dudas que TIP, teniendo en cuenta que habrá una RT pelviana con desafíos muy diferentes a la RT de cabeza y cuello.

## Como resumen...

- Los diversos planes de QTNA, no han sido comparados directamente entre sí en estudios adecuados.
- Los dobletes basados en platino y paclitaxel son los más usados en los estudios más recientes con QTNA previa a RT. Sin embargo, esos estudios son escasos y con bajo número de pacientes.
- La administración semanal de carboplatino y paclitaxel parece ser un esquema eficaz, y la evidencia que surge de los estudios sugiere que podría ser el modo óptimo de administración, aunque se necesita aún estudio.
- Otros dobletes (con gemcitabine o topotecan) podrían ser planteables de acuerdo a la evidencia del CC avanzado.
- El triplete TIP parece ser la QT más efectiva en cuanto a tasas de respuesta. Sin embargo, es un plan tóxico y la experiencia se limita actualmente al contexto preoperatorio. No hemos encontrado en esta revisión estudios con TIP previo a QT-RT en CC.
- El uso de tripletes con fluoropirimidinas es una idea atractiva dado la experiencia en el cáncer escamoso de cabeza y cuello, pero en CC no existe evidencia publicada más allá de un único estudio que usó capecitabine.
- Es necesario balancear cuidadosamente el riesgo-beneficio de los planes más tóxicos en el contexto de una RT con criterio radical.

## ALTERNATIVAS: LA VIA INTRAARTERIAL

La experiencia reciente con QTNA intraarterial proviene de Asia. Como concepto, es una estrategia intere-

sante. La concentración de la droga intratumoral es, en teoría, la máxima posible, y ese factor parece relacionarse con la respuesta clínica<sup>(33)</sup>.

Los estudios reportan tasas de respuesta global de más de 90%.<sup>(33, 34)</sup> Sin embargo, deberíamos tomar los resultados con cuidado. El único estudio que encontramos a la fecha comparando la QT intraarterial con la intravenosa, encontró una efectividad similar, favoreciendo la administración intravenosa por ser más simple y económica.<sup>(35)</sup>

El procedimiento requiere una maniobra invasiva y una infraestructura adicional, y no está exenta de complicaciones. Tiene riesgos inherentes a la cateterización arterial (p.ej. arteritis), y riesgos propios de la cateterización de las arterias uterinas: como resultado de variantes anatómicas, es posible obtener altas concentraciones de droga o realizar embolizaciones en sitios no deseados. Kaku y cols reportaron 3.6% de necrosis vesical en su estudio.<sup>(34)</sup>

En todo caso, en el contexto de RT, un procedimiento que altere la vascularización el lecho tumoral y pueda interferir con su oxigenación posterior debe ser evaluado con mucha prudencia.

## PERSPECTIVAS

Es difícil evaluar perspectivas cuando, en realidad, ni siquiera tenemos definido una actualidad. Las perspectivas en este tema tienen que dirigirse en lo inmediato a estudios Fase III con buen número, que definan la actividad de los diferentes regímenes de QTNA.

La actividad del bevacizumab en CC avanzado abre nuevas posibilidades también, aunque aún es pronto para definir qué rol eventual puede jugar en una QTNA.

## CONCLUSIONES

- La QTNA constituye una modalidad atractiva desde el punto de vista teórico en el CC candidato a RT con criterio radical.
- Sin embargo, los múltiples estudios no han podido determinar con certeza cuál es el beneficio real de la QTNA.
- Tampoco está claro cuál es la combinación o el esquema más efectivo.
- En esas circunstancias, una eventual QTNA no debería prolongarse probablemente más allá de 3 ciclos.
- Los dobletes con platino son regímenes preferidos en CC avanzado, pero en QTNA solamente conta-

mos con datos actuales de la combinación con paclitaxel.

- En ese contexto, los datos de estudios fase II pequeños y los del metaanálisis de 2003 sugieren un beneficio para los esquemas de dosis densa, aunque esto requiere comprobación.
- Los tripletes son regímenes más tóxicos que los dobletes. Existe un interés por el plan TIP derivado de las respuestas de QTNA preoperatoris, pero no tenemos estudios que lo combinen con RT. De la experiencia del cáncer de cabeza y cuello también hay interés por los tripletes con fluoropirimidinas, aunque los desafíos de una RT pelviana a dosis radicales hacen necesario un cuidadoso balance previo de riesgos y beneficios.
- Las perspectivas pasarán probablemente primero por definir el rol real de QTNA, y luego por el estudio un beneficio potencial de terapias blanco.

Un agradecimiento a la Dra. Olga Lillo, del Servicio de Radioterapia IRCLCC-CHPR, por su invalorable colaboración en la revisión de los conceptos radiobiológicos de la interacción QT- RT.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Friedlander ML, Kaye SB, Sullivan A, Atkinson K, Elliot K, Copleson M et al. Cervical carcinoma: a drug-responsive tumor--experience with combined cisplatin, vinblastine, and bleomycin therapy. *Gynecol Oncol.* 1983 Oct;16(2):275-81.
2. Kim D, Moon H, Hwang Y. Neoadjuvant chemotherapy in the treatment of patients with stage IB and II squamous cell carcinoma of the uterine cervix: a preliminary report. Abstracts of the XI Congress of Gynecology and Obstetrics Berlin, 1985 p.284
3. Cancer Research UK. Five-Year Relative Survival by Stage, Women (Aged 15-99 Years), Former Anglia Cancer Network, 2002-2006. <http://www.cancerresearchuk.org/health-professional/cervical-cancer-survival-statistics#heading=Three> [Fecha de consulta: marzo 2016]
4. Edge SB, Byrd DR, Compton CC, Fritz AG, Green FL, Trotti A III, eds. *AJCC Cancer Staging Manual 7<sup>th</sup> ed*. Springer, 2010. 398 p.
5. Rosa DD, Medeiros LRF, Edelweiss MI, Pohlmann PR, Stein AT. Adjuvant platinum-based chemotherapy for early stage cervical cancer. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2012; (6): CD005342.
6. Haubner F, Ohmann E, Pohl F, Strutz J, Gassner HG. Wound healing after radiation therapy: Review of the literature. *Radiat Oncol.* 2012 Sep 24;7:162. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3504517/> [Fecha de consulta: marzo 2016]
7. Weintraub NL, Jones WK, Manka D. Understanding Radiation-Induced Vascular Disease. *J Am Coll Cardiol.* 2010;55(12):1237-1239
8. Grumbach IM, Chen W, Mertens SA, Harrison DG. A negative feedback

- mechanism involving nitric oxide and nuclear factor kappa-B modulates endothelial nitric oxide synthase transcription. *J Mol Cell Cardiol.* 2005 Oct;39(4):595-603.
9. Hori K, Farumoto S, Kubota K. Tumor blood flow interruption after radiotherapy strongly inhibits tumor regrowth. *Cancer Sci.* 2008; 99(7):1485-1491.
  10. Green JA, Lainakis G. Cytotoxic chemotherapy for advanced and recurrent cervical cancer. *Ann Oncol.* 2006 Sep;17 Suppl 10:230-2.
  11. Britten R en: Andersson B, Murray D. Clinically Relevant Resistance in Cancer Chemotherapy. Springer US 2002. p.285-303
  12. Jones DD, Symonds P en: Symonds P et al Eds Walter and Miller's Textbook of Radiotherapy – Radiation Physics, Therapy and Oncology 7th Ed Elsevier, 2012. p.279-292
  13. Britten RA, Liu D, Allalunis-Turner MJ. Differential level of DSB repair fidelity effected by nuclear protein extracts derived from radiosensitive and radioresistant human tumour cells. *Br J Cancer.*1997; 76(11): 1440–1447.
  14. Siddlik ZH. Cisplatin: mode of cytotoxic action and molecular basis of resistance. *Oncogene* 2003 Oct 20;22(47):7265-79.
  15. L'Espérance S, Bachvarova M, Tetu B, Mes-Masson AM, Bachvarov D. Global gene expression analysis of early response to chemotherapy treatment in ovarian cancer spheroids *BMC Genomics*20089:99  
<http://bmcgenomics.biomedcentral.com/articles/10.1186/1471-2164-9-99> [Fecha de consulta: marzo 2016]
  16. Pawelczak KS, Andrews BJ, Turchi JJ. Differential activation of DNA-PK based on DNA strand orientation and sequence bias. *Nucleic Acids Res.* 2005 Jan 7;33(1):152-61.
  17. Britten RA, Evans AJ, Allalunis-Turner MJ, Pearcey RG. Effect of cisplatin on the clinically relevant radiosensitivity of human cervical carcinoma cell lines. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1996 Jan 15;34(2):367-74.
  18. Neoadjuvant Chemotherapy for Cervical Cancer Meta-Analysis Collaboration (NACCCMA) Collaboration. Neoadjuvant chemotherapy for locally advanced cervix cancer. *Cochrane Database Syst Rev.* 2004;(2):CD001774.
  19. Souhami L, Gil RA, Allan SE, Canary PC, Araújo CM, Pinto LH et al A randomized trial of chemotherapy followed by pelvic radiation therapy in stage IIIB carcinoma of the cervix. *J Clin Oncol.* 1991 Jun;9(6):970-7.
  20. Leborgne F, Leborgne JH, Doldán R, Zubizarreta E, Ortega B, Maisonneuve J et al Induction chemotherapy and radiotherapy of advanced cancer of the cervix: a pilot study and phase III randomized trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1997; 37(2):343-350.
  21. De Azevedo CRAS, Thuler LCS, de Mello MJG, Ferreira CG. Neoadjuvant Chemotherapy Followed by Chemoradiation in Cervical Carcinoma: A Review. *Int J Gynecol Cancer.* De próxima aparición 2016.
  22. McCormack M, Kadalayil L, Hackshaw A, Hall-Craggs MA, Symonds RP, Warwick V, Simonds H, Fernando I, Hammond M, James L, Feeney A, Ledermann JA. A phase II study of weekly neoadjuvant chemotherapy followed by radical chemoradiation for locally advanced cervical cancer. *Br J Cancer.* 2013 Jun 25;108(12):2464-9.
  23. Singh R, Chander S, Mohanti B, et al. Neoadjuvant chemotherapy with weekly paclitaxel and carboplatin followed by chemoradiation in locally advanced cervical carcinoma: a pilot study. *Gynecol Oncol.* 2013;129:124-128.
  24. Bloss JD, Blessing JA, Behrens BC, Mannel RS, Rader JS, Sook AK et al. Randomized Trial of Cisplatin and Ifosfamide With or Without Bleomycin in Squamous Carcinoma of the Cervix: A Gynecologic Oncology Group Study. *J Clin Oncol.* 2002; 20( 7): 1832-1837.
  25. Omura GA, Blessing JA, Vacarello L, Berman ML, Clarke-Pearson DL, Mutch DG, et al. Randomized trial of cisplatin versus cisplatin plus mitolactol versus cisplatin plus ifosfamide in advanced squamous carcinoma of the cervix: A Gynecologic Oncology Group study. *J Clin Oncol.* 1997;15:165-7.
  26. Moore DH, Blessing JA, McQuellon MP, Thaler HT, Cella D, Benda J, et al. Phase III study of cisplatin with or without paclitaxel in stage IVB, recurrent, or persistent squamous cell carcinoma of the cervix: A gynecologic oncology group study. *J Clin Oncol.* 2004;22:3113-9.
  27. Long HJ 3<sup>rd</sup>, Bundy BN, Grendys EC Jr, Benda JA, McMeekin DS, Sorosky Jet al. Gynecologic Oncology Group Study. Randomized phase III trial of cisplatin with or without topotecan in carcinoma of the uterine cervix: A Gynecologic Oncology Group study. *J Clin Oncol.* 2005;23:4626-33.
  28. Monk BJ, Sill MW, McMeekin S, Cohn DE, Ramondetta LM, Boardman CH et al. Phase III Trial of Four Cisplatin-Containing Doublet Combinations in Stage IVB, Recurrent, or Persistent Cervical Carcinoma: A Gynecologic Oncology Group Study. *J Clin Oncol.* 2009 27:4649-4655.
  29. Moore KN, Herzog TJ, Lewin S, Giuntoli RL, Armstrong DK, Rocconi RP et al. A comparison of cisplatin/paclitaxel and carboplatin/paclitaxel in stage IVB, recurrent or persistent cervical cancer. *Gynecol Oncol.* 2007 May;105(2):299-303.
  30. Kitagawa R, Katsumata N, Shibata T, Kamura T, Kasamatsu T, Nakanishi T et al. Paclitaxel Plus Carboplatin Versus Paclitaxel Plus Cisplatin in Metastatic or Recurrent Cervical Cancer: The Open-Label Randomized Phase III Trial JCOG0505. *J Clin Oncol.* 2015 Jul 1;33(19):2129-35.
  31. Lissoni AA, Colombo N, Pellegrino A, et al. A phase II randomized trial of neoadjuvant chemotherapy comparing a three-drug combination of paclitaxel, ifosfamide and cisplatin (TIP) versus paclitaxel and cisplatin (TP) followed by radical surgery in patient with locally advanced squamous cell cervical carcinoma: the SNAP-02 Italian Collaborative Study. *Ann Oncol.* 2009;20:660-5.
  32. Buda A, Fossati R, Colombo N, et al. Randomized trial of neoadjuvant chemotherapy comparing paclitaxel, ifosfamide and cisplatin with ifosfamide and cisplatin followed by radical surgery in patients with locally advanced squamous cell cervical carcinoma: the SNAP01 (StudioNeo-Adjuvante Portio) Italian Collaborative Study. *J Clin Oncol.* 2005;23:4137-45.
  33. Terai Y, Kanemura M, Sasaki H, Tsunetoh S, Tanaka Y, Yamashita Y et al. Long-term follow-up of neoadjuvant intraarterial chemotherapy using an original four-lumen double-balloon (4L-DB) catheter for locally advanced uterine cervical cancer. *Int J Clin Oncol.* 2009 Feb;14(1):56-62.
  34. Kaku S, Takahashi K, Murakami Y, Wakinoue S, Nakagawa T, Shimizu Y et al. Neoadjuvant intraarterial chemotherapy for stage IIB-IIIB cervical cancer in Japanese women. *Exp Ther Med.* 2010 Jul;1(4):651-655.
  35. Gui T, Shen K, Xiang Y, Pan L, Lang J, Wu M et al. Neoadjuvant chemotherapy in locally advanced cervical carcinoma: which is better, intravenous or intra-arterial? *Onco Targets and therapy.* 2014;7:2155-60.

# Radioterapia esterotáxica en cáncer de pulmón. Hacia el tratamiento conservador

Dr. Alejandro Santini Blasco\*<sup>ç</sup>, FM Cristian Valdez Cortes<sup>&</sup>,  
Dra. Verónica Sepúlveda Arcuch<sup>ç</sup>, Dr. Ricardo Baeza Letelier<sup>ç</sup>, FM. Sergio Bustos Carpio<sup>&</sup>

## Resumen

El cáncer de pulmón continúa siendo la principal causa de muerte por cáncer en el mundo y Uruguay no escapa a la regla. En los últimos años se han establecido las Guías del screening de cáncer pulmonar con escáner de baja intensidad y en ese sentido, la mayoría de las sociedades científicas vinculadas al tema, ya tienen establecido los criterios de selección para ello. En forma paralela en los últimos años se ha desarrollado nuevas técnicas de tratamiento para estos pacientes, con radioterapia altamente sofisticada, como ser la radioterapia estereotáxica (SBRT) y radioterapia ablativa (SRABT) que están mostrando resultados muy alentadores y que auguran cambios muy significativos en los próximos años.

En el presente trabajo de revisa los trabajos actuales, los resultados y el futuro de esta modalidad de tratamiento.

## Summary

Lung cancer is still the leading cause of cancer death in the world and Uruguay is no exception to the rule. In recent years screening guides for

lung cancer with low-dose scanner have begun to establish, and most of the scientific societies involved in this subject have already settled the selection criteria.

At the same time new techniques of treatment for these patients have developed, with highly sophisticated radiotherapy such as SBRT and SRABT that are revealing extremely encouraging results and augur significant changes in the coming years.

In the present we analyze the current work, their results, and the future of this treatment modality

## Resumo

O cancro do pulmão continua a ser a principal causa de morte por câncer no mundo e no Uruguai não é exceção à regra. Nos últimos anos, nós estabelecemos o câncer de pulmão guias de rastreio com scanner de baixa intensidade e, nesse sentido, a maioria das sociedades científicas relacionadas ao tema, e estabeleceram critérios de seleção para isso. Em paralelo nos últimos anos tem desenvolvido novas técnicas de tratamento para estes pacientes, com radioterapia altamente sofisticada, como a radioterapia estereotáxica (SBRT) e radioterapia ablativa (SRABT) que estão mostrando resultados muito encorajadores e que pressagia mudanças muito significativas na os próximos anos.

No presente trabalho analisa o trabalho atual, os resultados e o futuro desta modalidade de tratamento.

Centro Oncológico Antofagasta

\*<sup>ç</sup> Oncólogo Radioterapeuta, Jefe de Unidad de Radioterapia

<sup>ç</sup> Oncólogo Radioterapeuta

& Físico Medico

\* Contacto Dr. Alejandro Santini Blasco

alejandro.santini@gmail.com

Tel 982365702

## INTRODUCCIÓN

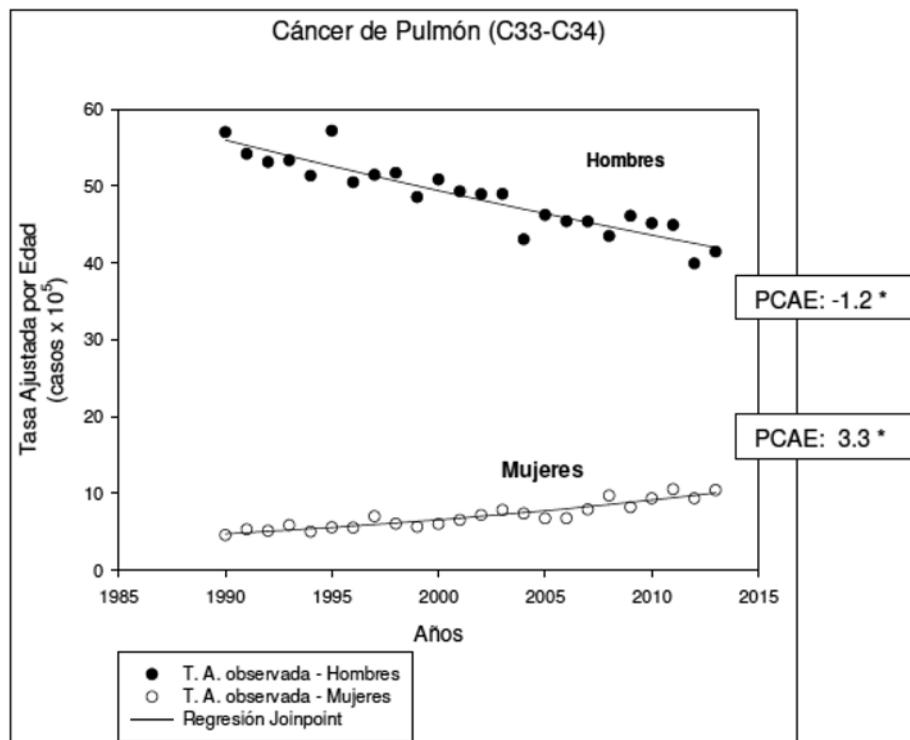
El cáncer pulmonar, a pesar de que su principal etiología, el tabaquismo, es conocido y evitable, continúa siendo la principal causa de muerte por cáncer a nivel mundial. Tal es su impacto, que se estima que el 85% de los casos de cáncer pulmonar se deben al tabaquismo. Según GLOBOCAN, el año 2012 fallecieron a nivel mundial, 1,8 millones de personas por esta enfermedad, lo que representa alrededor del 13% de todos los cánceres ([www.globocan.iarc.fr](http://www.globocan.iarc.fr)). En hombres, la mayor incidencia de esta enfermedad se centra en Europa Central y Oriente (53,5 casos por 100.000) y países orientales de Asia (50,4 por 100.000). Las menores incidencias se ubican en África. Sudamérica se ubica dentro de las regiones con menores incidencias de esta enfermedad, con una incidencia cercana a 20 por 100.000 habitantes/año. En mujeres, la incidencia es notoriamente menor, pero con una distribución mundial ligeramente distinta, con mayor incidencia en Norteamérica y el norte de Europa<sup>1</sup>.

En Uruguay, según el Registro Nacional del Cáncer de la CHLCC, para el periodo 2007-2013 las cifras son similares a la de los países de Europa cen-

tral, con una tasa de incidencia en hombres por 100 mil habitantes de 47,03 y en mujeres de 10,7. La mortalidad es de 44,3 y 9,4, respectivamente. Al año fallecen más de 1000 uruguayos por tal enfermedad. Si analizamos las tendencias recientes podemos destacar que la mortalidad en hombres viene bajando y la de mujeres en ascenso con valores estadísticamente significativos. La **figura 1** describe esa tendencia<sup>2</sup>.

En cuanto al estadio en el momento del diagnóstico, hasta ahora esta neoplasia se diagnostica en etapas avanzadas. En Europa sólo el 20% se diagnostican en etapas I y II, cuando es aún una enfermedad que teóricamente podría ser reseca, pero sólo la mitad de los pacientes en estas etapas están en condiciones de ser operados. El 80% restante son pacientes con enfermedad avanzada y de ellos, sólo el 40% tienen una enfermedad reseca y de ellos sólo el 20% son operables por sus comorbilidades<sup>3</sup>. Por lo tanto, podemos decir que en los países desarrollados el 75% de los pacientes no son candidatos a la cirugía, sea por una enfermedad irreseca o por ser un paciente inoperable por comorbilidades.

Sin embargo, esta realidad parece estar cambiando a la luz de la puesta en marcha de planes de scree-



**FIGURA 1.**

Tendencias de Mortalidad por cáncer de pulmón 1990-2013 (Comisión Honoraria de Lucha Contra el Cáncer, Registro Nacional de Cáncer<sup>2</sup>).

\*PCAE para el periodo, estadísticamente significativos

ning en cáncer de pulmón. Este screening, hecho con scanner de baja intensidad, ha mostrado resultados bastante alentadores y ya forma parte de las recomendaciones de la mayoría de las asociaciones Oncológicas vinculadas al tema<sup>4-7</sup>. Las publicaciones disponibles han demostrado que este tamizaje, en pacientes de alto riesgo, reduce la tasa de mortalidad por cáncer de pulmón en un 20%. Hasta el momento es la única herramienta que ha demostrado reducciones en mortalidad de esta magnitud.

Estas campañas de screening seguramente cambiarán la epidemiología de la enfermedad y son un desafío para los sistemas sanitarios actuales, dado que llegarán un número cada vez mayor de pacientes asintomático, con lesiones pequeñas factibles de tratamientos curativos y con una buena tasa de control de la enfermedad.

Hasta hace dos o tres años, el tratamiento de elección, para aquellos pacientes con cáncer de pulmón en etapas tempranas era la cirugía (lobectomía/neumonectomía + disección ganglionar hilio-mediastinal) y en los pacientes con mayor riesgo se planteaban resecciones más conservadoras como la resección en cuña.<sup>8</sup> La radioterapia curativa estaba relegada a aquellos pacientes no candidatos a una cirugía.

Según la revisión de Krost, del Reino Unido, la supervivencia a 5 años en pacientes operados es, para el Estadio I, 76% (T1 N0 M0 = 84%, T2 N0 M0 = 68%), para Estadio II, 47% (T1-T2 N1 M0=47%, T3 N0 M0 con invasión de pared torácica 56%, Invasión mediastinal 29%, invasión de bronquio proximal 36%)<sup>9</sup>.

En aquellos pacientes no candidatos a cirugía y que no reciben ningún tratamiento la supervivencia media es de 13 meses para los T1 y de 8 meses para los T2, y la supervivencia a 5 años es del 16%<sup>10</sup>

La radioterapia convencional implica un tratamiento que entrega una dosis de 60-70Gy en 30-35 fracciones durante 6 a 7 semanas. A pesar de utilizar tratamientos bien sofisticados, como los tratamientos en tres dimensiones o IMRT, los resultados han sido francamente inferiores a los de la cirugía, con una tasa de recurrencia local de hasta el 70%<sup>11-12</sup>.

En un intento por mejorar estos resultados, hace 20 años se planteó la estrategia de combinar un tratamiento esterotáxico, con tratamientos hipofraccionados de dosis altas. En general entre 1 y 5 fracciones entregadas en un periodo menor a dos semanas. Esta técnica se empleó inicialmente en la década de 1960 para lesiones intracerebrales y dado que fue desarrollada por neurocirujanos, se la llamó radiocirugía. Su empleo en cáncer broncopulmonar comienza en 1995, los resultados han sido cada vez más alentadores<sup>13</sup>.

En los últimos años se han publicado varios trabajos donde se emplea Radioterapia Esterotáxica Corporal (denominada así en norteamérica o SBRT) o Radioterapia Esterotáxica Ablativa (como se la denomina en Europa, SABRT) con resultados extremadamente alentadores. Actualmente no solo es la técnica de radioterapia más adecuada para tratamiento de pacientes con cáncer de pulmón no células pequeñas y no candidatos a cirugía, sino que ya se ha posicionado, para algunos autores, como un segundo "gold standard"<sup>14</sup>.

En una reciente publicación, Valle y colaboradores revisan las conductas de tratamiento en los centros que participan en la NCCN (National Comprehensive Cancer Network) que se emplearon en los pacientes con cáncer de pulmón no células pequeñas en etapa I tratados entre 2007 y 2011. En ese periodo el 12% de los pacientes se trataron con SRABT, pero se encontró una gran variación de las conductas entre los diferentes centros, lo que refleja una falta de evidencia nivel I respecto a las recomendaciones<sup>15</sup>.

Como mencionamos, en los últimos años se han comenzado a publicar los resultados que demuestran un rol muy importante del Scanner de baja intensidad en el diagnóstico oportuno y en el screening de cáncer de pulmón<sup>16</sup>. En varias guías clínicas ya existe una recomendación clara para este estudio, por lo que cabe esperar que en un futuro, también en Uruguay, como en el resto de América Latina, sea una práctica habitual y comencemos a recibir pacientes con cáncer de pulmón en etapas más tempranas con mucha mayor frecuencia. Esto planteará un desafío para las autoridades sanitarias y sin lugar a dudas un tratamiento ambulatorio que consta de 1 a 5 aplicaciones de radiación, y con una muy baja morbilidad se ve como algo extremadamente seductor<sup>17</sup>.

Senan y colaboradores, de la UV University de Ámsterdam, demuestran recientemente que la SBRT es una alternativa válida para el tratamiento de pacientes con cáncer pulmonar diagnosticado en el marco de los nuevos estudios de screening con TAC de baja intensidad<sup>18</sup>.

## ASPECTOS RADIOBIOLÓGICOS DE LA SBRT

La característica fundamental de la SBRT es el empleo de dosis muy altas de radiación en muy pocas fracciones, lo que implica entregar una dosis equivalente biológica (BED) de más de 100Gy. La BED es un valor de dosis, empleado en radiobiología y que no solo tiene en cuenta la dosis total entregada, sino que además la dosis que se aplica en cada fracción, en número de fracciones y el tiempo total del tratamiento. En

ese sentido no es lo mismo 20 Gy en una fracción que 20 Gy en 10 fracciones, el efecto biológico del primer esquema es mucho mayor que el del segundo. Es una herramienta que nos permite comparar los efectos de diferentes fraccionamientos en distintos tejidos. En los estudios retrospectivos de SBRT en cáncer localizado de pulmón de células no pequeñas, se ha demostrado que los resultados más positivos se dan cuando la BED de los tratamientos es mayor de 100 Gy<sup>19,20</sup>.

En los últimos años se ha investigado profundamente la radiobiología de este tipo de tratamientos<sup>21</sup>.

Desde hace muchos años sabemos que la muerte celular que sucede luego de un tratamiento estándar de radiación, es consecuencia del daño a la doble cadena de ADN, que lleva a una muerte reproductiva, es decir las células mueren después de algunas divisiones celulares luego de aplicada la radiación. Sin embargo este mecanismo, por si solo no explica los resultados obtenidos con SBRT<sup>22</sup>. Hoy sabemos que se ponen en marcha otros mecanismos diferentes a las clásicas cuatro "R" de la radiobiología (Reparación, Reclutamiento, Reoxigenación y Repoblación).

Si bien aún no se ha logrado demostrar fehacientemente los mecanismos íntimos que acontecen con el empleo de dosis altas e hipofraccionadas de radiación, la mayoría de los autores afirman que la muerte celular se debe a dos mecanismos fundamentales. Primero, una muerte indirecta debido a daño vascular masivo, que secundariamente produce el daño celular por hipoxia. Y en segundo lugar, a la puesta en marcha de una cascada inmunológica donde están implicados un sinnúmero de moléculas inmunomoduladoras, tales como el complejo mayor de histocompatibilidad, moléculas de adhesión, factores quimiotácticos y otros como el factor de necrosis tumoral o Interleuquinas<sup>21,22</sup>.

Se ha demostrado claramente en modelos tumorales y en tumores in vivo, que luego de una fracción de 10Gy hay una casi desaparición de todo el árbol vascular a las pocas horas de la aplicación<sup>23</sup>. Esto implica indefectiblemente muerte masiva de células tumorales.

El segundo efecto inmunomodulador de la radioterapia con dosis altas, tendría a su vez dos componentes diferentes. El primero que es el efecto de la Radiación dentro de la zona tratada o blanco de tratamiento, y este efecto está vinculado a una sensibilización directa de las células tumorales a la muerte celular mediada por células T<sup>22</sup>. Se han documentado varios mecanismos a través de los cuales la SBRT puede incrementar la sensibilidad de las células tumorales mediada por células T, entre ellos: una superregulación de todos los elementos vinculados a la expresión

de las proteínas de membrana y del complejo mayor de histocompatibilidad, un incremento de la expresión de antígenos tumorales, la superregulación de ligandos que coactivan a las células T, etc<sup>22</sup>. El segundo efecto es por fuera de la zona irradiada y es conocido desde hace años como el efecto "abscopal" de la radioterapia.

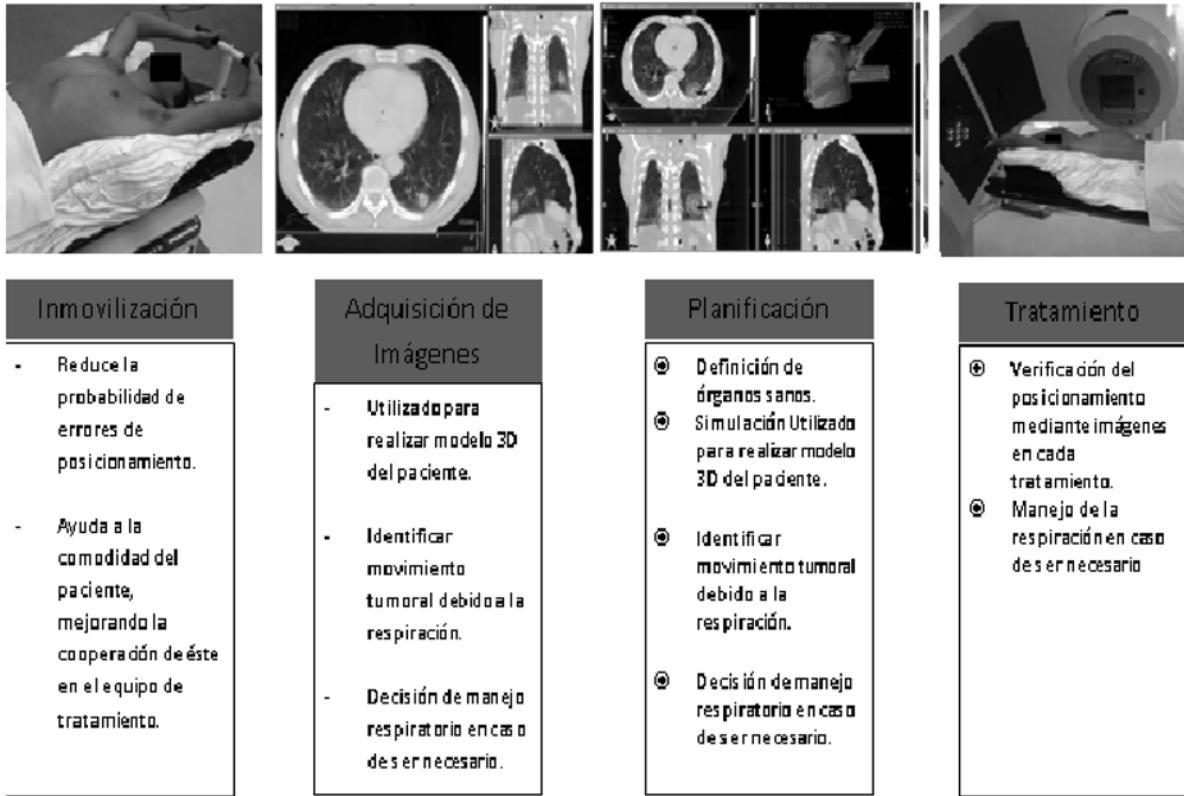
En conjunto podemos concluir que fracciones altas de radiación causan una muerte celular directa e indirecta, que conduce un masivo lanzamiento de antígenos tumorales lo que desencadena una respuesta inmunológica masiva contra el tumor. Este mismo efecto explicaría el ya conocido efecto abscopal, demostrado hace ya varias décadas<sup>22</sup>. Sin duda que los avances en el empleo de toda una nueva batería de drogas inmunomoduladores en conjunto con esta forma de tratamiento aparecen como una estrategia sumamente alentadora<sup>24-26</sup>.

## ASPECTOS TÉCNICOS DE LA SBRT

El empleo de SBRT requiere de un alto nivel de control de calidad en todo el proceso de tratamiento. Esta seguridad debe aplicarse desde la indicación hasta la aplicación misma del tratamiento, pero es fundamental en la integración de la imagenología moderna, la simulación, la planificación dosimétrica, y la entrega de la dosis en el blanco prescrito<sup>27</sup>. Es fundamental contar con todo un equipo profesional muy comprometido y adiestrado para que los resultados sean los óptimos. Hemos calculado que si bien hay una reducción del tiempo del tratamiento hay un aumento del tiempo que implica la simulación, la planificación y verificación del tratamiento por parte de los profesionales implicados. Ese tiempo es cuatro veces mayor que el que implica un tratamiento de radioterapia conformada en 3D.

El proceso comienza con la inmovilización del paciente durante la simulación, que permitirá se produzca un mínimo movimiento durante el tratamiento (intrafracción) y una mayor reproductividad (interfracciones) y una máxima confortabilidad durante el mismo<sup>28-29</sup>. **Figura 2.**

El paso siguiente es la adquisición de las imágenes de scanner, teniendo especialmente en cuenta, el movimiento fisiológico del tumor durante la respiración (imágenes en 4D). De esta manera podemos adecuar los márgenes del mismo según su movimiento (es diferente el margen craneo-caudal que el lateral o el dorso-ventral). Este punto es de crucial importancia dado que los márgenes deben variar de acuerdo al movimiento del tumor. Idealmente se de-



**FIGURA 2.** Proceso de inmovilización, simulación o adquisición de imágenes, planificación y tratamiento de SBRT

be emplear un scanner en cuatro dimensiones (4DCT) aunque se puede utilizar CT seriados, en diferentes fases de la respiración. En aquellos casos donde la amplitud de movimiento es importante, el incluir toda la zona de excursión tumoral puede dar a lugar a complicaciones tardías importantes, por lo que se debe emplear alguna técnica de manejo de la respiración. Estas técnicas incluyen implementos de compresión abdominal, equipos de sincronización que hacen que el acelerador lineal “dispare” durante una determinada etapa de la respiración (Gating), asumir el movimiento normal durante la respiración y agregar un mayor margen para compensarlo (ITV), intentar que el paciente mantenga la respiración durante un determinado tiempo o mantener un movimiento del haz de radiación, acompañando la respiración en tiempo real (Tracking)<sup>29</sup>.

Para la entrega de dosis, se emplean diferentes técnicas, generalmente con múltiples campos de tratamiento, o con técnicas dinámicas como VMAT o arcoterapia. SBRT puede emplearse con aceleradores lineales que contengan herramientas que permiten monitorear el movimiento de las lesiones, o con equi-

pos especialmente diseñados a tal fin, como CyberKnife, ambos equipos obtienen resultados clínicos similares.

## REVISIÓN DE LA LITERATURA, TRABAJOS RETROSPECTIVOS

Hasta hace algunos meses la indicación principal de SBRT se limitaba a pacientes con cáncer de pulmón no células pequeñas, con lesiones tempranas (T1-T2), sin linfonodos positivos, pero que tenían una contraindicación para la cirugía o que se negaban a un tratamiento quirúrgico por el riesgo de morbimortalidad que este implica<sup>27-30</sup>. Sin embargo, durante los últimos dos años se han empezado a publicar varios trabajos con resultados muy alentadores por lo que para varios autores en la actualidad se podría hablar de un doble “gold standard”<sup>14</sup>.

Senan y col. analizan los resultados de los tratamientos de cirugía y SBRT en pacientes con cáncer de pulmón en etapas tempranas y detectadas con scanner de baja intensidad. Estos autores plantean

**TABLA 1.**

Ventajas y desventajas de SBRT y cirugía en el tratamiento de pacientes con cáncer de pulmón en etapas tempranas diagnosticados con estudios de screening

<p><b>Cirugía</b> Ventajas: -Diagnóstico patológico definitivo -Permite un diagnóstico de compromiso linfoganglionar -Permite adecuar un tratamiento adyuvante en caso de linfonodos + Desventajas -Procedimiento con morbi-mortalidad elevada -Procedimiento invasivo en pacientes en los que posiblemente no tengan una enfermedad maligna y que muchas veces tienen patologías asociadas.</p>
<p><b>SBRT</b> Ventajas - Sobrevida a 5 años mayor al 90% - Tratamiento ambulatorio - Preservación de función pulmonar y calidad de vida - Mínima morbilidad y casi cero mortalidad Desventajas - No hay una verificación patológica definitiva - La fibrosis local por RT puede enmascarar una recurrencia local</p>

Modificado de Senan y col.<sup>17</sup>

**TABLA 2**

Estudios retrospectivos De SBRT en pacientes con cáncer de pulmón no células pequeñas (CPNCP) en etapas precoces

Estudio	N pac.	Esquema de tratamiento	Control local	Complicaciones
Van der Voort <sup>31</sup>	70	3 x 12-15Gy	96% a 2 años	Toxicidad tardía en el 10%
Brown y col <sup>32</sup>	59	1-5 fracciones (15-67Gy)	Sobrevida libre de enfermedad 90%	Neumonitis G3 en 7%
Senthi y cols <sup>33</sup>	676	3-8 fracciones (54-60Gy)	89% a 5 años	
Onishi y cols <sup>34</sup>	257	1-14 fracciones (30-84Gy)	84% a 5 años (BED >100Gy)	Complicaciones pulmonares G3 5,4% Complicaciones esofágicas 1 %
Nagata y cols <sup>35</sup>	104	4 x 12 Gy	Sobrevida libre de progresión a 3 años 69%	Disnea g3 9% Neumonitis 7% Dolor 2%

ventajas y desventajas de cada uno de los tratamientos. Los mismos se desarrollan en la **tabla 1**<sup>18</sup>.

Varios estudios retrospectivos muestran tasas de control local mayores del 80% con una muy baja toxicidad en pacientes con T1 y T2 periféricos. En la **tabla 2** se resumen varios de ellos<sup>31-35</sup>.

Recientemente Yu y col. publican un exhaustivo análisis retrospectivo sobre la efectividad de la SBRT o la cirugía en pacientes con cáncer de pulmón temprano<sup>36</sup>. Estos autores del departamento de Radioterapia de la Universidad de Yale, analizan la base del SEER, e incluyen pacientes mayores de 67 años tratados entre 2007 y 2009. Se revisaron 367 pacientes tratados con SBRT y 711 con cirugía. La toxicidad aguda (0-1 mes) fue de 7,9% para SBRT vs 54,9% para cirugía (P<.001). A los 24 meses del tratamiento la diferencia en favor de la SBRT no era significativa (69% vs 73,9% p =.31). El IRR de la toxicidad para SBRT versus Cirugía fue 0,74 (95% CI de 0.64-0.87), La mortalidad global fue menor para la SBRT (40,1% vs 22,3%, p<.001). Las complicaciones descritas para la cirugía fueron: IAM, arritmias cardíacas, TVP, TEP, neumonía, etc. Todos los pacientes sometidos a cirugía requieren una hospitalización, de al menos 3 días si no hay complicaciones y el tratamiento de SBRT es ambulatorio y consiste en 1 a 5 fracciones de radioterapia que implican entre 1 y dos horas cada una.

Inicialmente los autores seleccionaban pacientes con lesiones periféricas debido a que el análisis de los efectos adversos parecía diferente entre estos y las lesiones más centrales<sup>37-39</sup>, incluso de había planteado una zona de exclusión (“no fly zone”) para tratamiento, como se observa en la **figura 2**. Sin embargo actualmente las restricciones son cada vez menores cuando se adecúa el fraccionamiento.

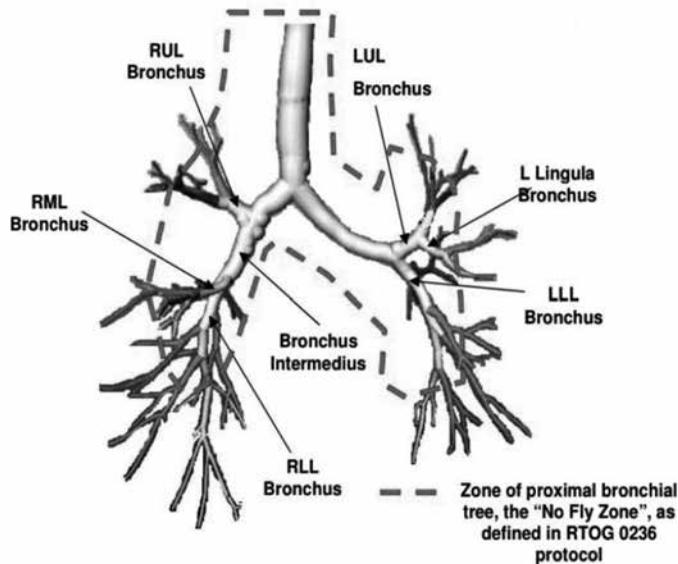
En los primeros trabajos, en lesiones más centrales se habían descrito algunos casos de toxicidad severa a largo plazo<sup>40-41</sup>. Sin embargo en trabajos más recientes y adecuando el fraccionamiento, aumentando el número de fracciones los resultados son similares a los que se observaban en los pacientes con tumores periféricos. En la **tabla 3** de describen varios de los trabajos más modernos donde se incluyen pacientes con tumores centrales<sup>42-47</sup>.

Recientemente, Baba y col. realizaron una revisión de 20 estudios con más de 500 pacientes con lesiones centrales tratadas con SBRT. La toxicidad grado 3-4 fue del 8,6% y la mortalidad vinculada al tratamiento fue del 2,7%, que si bien es relativamente baja es algo más alta que la que se reporta en lesiones más periféricas. El control local a tres años fue del 60-100% y la sobrevida total del 50-75%<sup>48</sup>.

En las últimas recomendaciones de NCCN, de 2015,

**FIGURA 2.**

Zona de exclusión, para SBRT recomendada originalmente por RTOG. Sin embargo en la actualidad se hacen tratamientos en dicha zona con ligeros cambios en el fraccionamiento<sup>46</sup>.



**TABLA 3**

Resultados de SBRT en pacientes con cáncer de pulmón no células pequeñas (CPNCP) con lesiones centrales

Autor	Nº pac.	Características del tumor	Dosis fracción	Control local	Sobrevida
Chang y col <sup>42</sup>	27	T1-T2 48% Recurrencias 52%	40-50Gy/ 5 Fr	3 pacientes (40Gy)	-
Milano y col <sup>43</sup>	53	T1-T2 66% CPNCP metastásico 36%	20-55 /1-18 Fr	73% a 3 años	72% a 2 años (T1-T2)
Haasbeek y col <sup>44</sup>	63	T1-T3 N0	60Gy/8Fr	92,6% a 5 años	SLE 71% SVT 49,7%
Rowe y col <sup>45</sup>	47	T1-T2 59% CPNCP 41%	50Gy/4Fr	2 fallos local	SLP 24% a 2 años
Oshiro y col <sup>46</sup>	21	Recurrencias de CPN-CP 95%	25-39Gy/1-10Fr	60% 2 años	SVT 62,2% a 2 años
Unger y col <sup>47</sup>	20	CPNCP metastásico 85%	30-40Gy/5Fr	63% a 1 año	SVT 54% a 2 años

se plantean diferentes esquemas de fraccionamiento, según localización siendo los tumores centrales, a menos de 2 cm de los bronquios principales tratados en forma más conservadora con dosis fracción algo menor y con mayor número de fracciones<sup>30</sup>. **Tabla 4.**

## CIRUGÍA O SBRT

Hasta la fecha no se han publicado trabajos randomizados que comparen cirugía con SRBT en pacientes operables, por lo que las recomendaciones que se pueden tomar son en base a trabajos retrospectivos y

series de casos.

Recientemente se realizó una revisión de 19 publicaciones, que analiza los resultados obtenidos en pacientes con riesgo alto para la cirugía, donde el procedimiento quirúrgico fue más conservador (resección sublobar) o SBRT<sup>49</sup>. Esta revisión nos muestra un control local del 90% con SRBT, resultados similares a los obtenidos con una lobectomía en pacientes con bajo riesgo, pero mucho mejores que con la cirugía sublobar (resección en cuña). La tasa de recurrencia local fue del 4% en SRBT versus 20% de la cirugía (p = 0.07).

Respecto a los resultados de la SBRT en pacientes de bajo riesgo quirúrgico, los datos disponibles son

**TABLA 4**  
Fraccionamientos en SBRT. Modificado de NCCN<sup>7</sup>

Dosis	Nº Fracciones	Indicación
25-34Gy	1	Tumores periféricos, pequeños (<2 cm), y a más de 2 cm de la pared torácica
45-60Gy	3	Tumores periféricos, pequeños a menos de 2 cm de la pared torácica.
48-50Gy	4	Tumores centrales o periféricos, menores de 4-5 cm y a menos de 1 cm de la pared torácica.
50-55Gy	5	Tumores centrales o periféricos a menos de 1 cm de la pared torácica.
60-70Gy	8-10	Tumores centrales

de la comparación entre estudios de pacientes que rechazaron la cirugía y eligieron SBRT. Hasta el momento hemos encontrado sólo tres estudios, que en conjunto suman más de 260 pacientes. En ellos, la tasa de control de la enfermedad local fue del 93% para los T1 y de 73% para T2. Y la supervivencia a 5 años fue de 72% y 62% respectivamente y la recurrencia local ya distancia fue del 20%<sup>20, 50-51</sup>. Estas cifras son similares a las publicadas en trabajos de cirugía estándar en cáncer de pulmón.

En un reciente meta-análisis publicado por Zheng y col. en el año 2014, se revisan los trabajos publicados entre el 2000 y 2012<sup>52</sup>. Se incluyeron 40 trabajos de SBRT, 30 de los cuales retrospectivos (4800 pacientes) y 23 trabajos de cirugía, todos retrospectivos (7-50 pacientes). La edad media fue de 74 años y 66 años (SBRT y Cirugía respectivamente). La supervivencia a un año fue 83,4% vs 92,5%, a 2 años 56,6% vs 77%, y a 5 años 41,25 vs 66,1%. Estos resultados inicialmente parecieran mostrar una leve ventaja para la cirugía, sin embargo cuando se ajustan solo los pacientes operables y por edad, la supervivencia libre de enfermedad y supervivencia total para ambos tratamientos es totalmente similar. Esto nos demuestra claramente que hay una selección de pacientes, que los más jóvenes y con menos comorbilidades son tratados con cirugía y los de mayor edad y más enfermos a SBRT, pero cuando las características de los pacientes son similares esas diferencias se pierden.

Para intentar comparar directamente estas dos técnicas se plantearon tres trabajos prospectivos randomizados, el "STAR", un trabajo cooperativo internacional dirigido por el equipo del MD Anderson, el "ROSEL", un grupo Alemán y Holandés, otro del RTOG<sup>53, 54, 50</sup>. En ellos se incluían pacientes con cáncer de pulmón

no células pequeñas etapa I, se comparan la lobectomía con disección hilio-mediastinal versus SBRT.

Los tres trabajos fueron cerrados antes de tiempo por la dificultad en la inclusión de pacientes a la randomización. Esta situación se dio durante la firma del consentimiento, los pacientes raramente optaban por ser randomizados para evaluar dos tratamientos que de antemano no eran uno mejor que el otro, pero en uno se requería una toracotomía y en el otro no; la mayoría de los pacientes elegía la opción no quirúrgica.

Chang y col. hicieron una revisión de los pocos pacientes incluidos en dos de estos ensayos y analizaron los resultados<sup>56</sup>. Se incluyeron solo 58 pacientes (31 SBRT y 27 cirugía), el seguimiento medio fue de 40,2 meses y la supervivencia estimada a 3 años fue de 95% para SABR, versus 79% para cirugía (HR 0.14 y p=0.037), la supervivencia libre de enfermedad fue de 86% en SBRT versus 80% en cirugía (p=0,54).

En el grupo de SBRT el 10% (tres pacientes) presentaron eventos adversos (dolor torácico 10%, disnea o tos 6%, uno fatiga y otro fractura costal). En el grupo quirúrgico se describe 1 caso de muerte por complicaciones (4%), 44% de complicaciones G3-4 (12 pacientes). Estos autores concluyen que, si bien el número de pacientes es pequeño y se requiere de trabajos más grandes, la SABR es una opción válida de tratamiento para este grupo de pacientes.

En este sentido, Nieder y col. se preguntan si este fallo en la inclusión de pacientes mantiene la interrogante planteada o es ya, una respuesta en sí mismo<sup>57</sup>.

Algunos autores, van más allá en este tema, como Rusthoven y col., quienes plantean que estos resultados nos muestran que en cáncer de pulmón no células pequeñas se acercan cambios similares a lo que sucedió al inicio de los tratamientos conservadores en el cáncer de mama en la década de 1980, o lo que sucede con el cáncer de próstata localizado y de bajo riesgo donde la radioterapia y la cirugía son alternativas válidas sin diferencias significativas entre ambas, a pesar de que no hay tratamientos randomizados que las comparen<sup>58,59</sup>.

En la actualidad hay dos trabajos en curso, el RTOG-013<sup>60</sup> que analiza un escalamiento de dosis en tumores centrales menores de 5 cm, y el RTOG-0915 que compara diferentes esquemas de tratamiento, 34Gy/1 fracción versus 48Gy en 4 fracciones<sup>61</sup> y se encuentran en preparación, que probablemente se comenzaron a enrolar pacientes a finales del 2015, ellos son VALOR (Veterans Affairs Lung Cancer Surgery Or Sterotactic Radiotherapy) en USA y SABRTooth, en UK que intentaran responder varias interrogantes (Citado por Chan y col.<sup>56</sup>)

Un último punto a analizar es la necesidad o no de

contar con una confirmación histológica, previo al tratamiento de SBRT. Para los pacientes que son sometidos a cirugía por ser portadores de una lesión solitaria, la biopsia previa no se hace necesaria porque la probabilidad de malignidad es mayor del 65% y el riesgo de complicaciones de una biopsia por punción es elevada<sup>59</sup>. Esta situación es de mayor importancia en los pacientes que son sometidos a SBRT que generalmente tiene mayor tasa de comorbilidades<sup>62-64</sup>. Es por ello que publicaciones recientes analizan la necesidad o no de contar con una biopsia previa a la SBRT. Se ha realizado algoritmos, que utilizan uno o dos escáneres seriados que analizan la evolución de la imagen, sumado al empleo del PET CT con lo que se logra un factor predictivo positivo muy importante, y todo esto apoyado en el hecho de que el análisis de supervivencia de pacientes tratados con y sin biopsia muestra resultados similares<sup>65</sup>.

## CONCLUSIÓN

En el estudio y tratamiento del cáncer de pulmón no células pequeñas se avecinan cambios muy importantes.

Por un lado, ya forma parte de las guías clínicas internacionales el scanner de baja intensidad como estudio de screening en pacientes con factores de riesgo. El empleo de estos estudios va a implicar un aumento muy importante en el número de pacientes con lesiones tempranas, con nódulos pulmonares sospechosos que serán un desafío para los servicios de salud.

En segundo lugar, en los últimos años hemos asistido a un cambio en el tratamiento de los pacientes con lesiones tempranas T1-T2 N0, pacientes que antes se trataban exclusivamente con cirugía hoy contamos con un tratamiento con resultados similares pero con mucho menos complicaciones y ambulatorio. Esta situación ha hecho que sea difícil poder contar con estudios randomizados, dado que en el momento en que los pacientes analizan el consentimiento informado, raramente optan por el tratamiento quirúrgico, que implica una toracotomía, una hospitalización y los riesgos de una cirugía mayor, prefiriendo un tratamiento ambulatorio, que requiere de entre 1 y 5 fracciones, con una duración de una hora cada una y durante 1 a 7 días en forma ambulatoria.

Esos cambios implican un desafío para los centros de radioterapia que deberían comenzar a desarrollar estas técnicas de tratamiento sofisticadas que son el presente del tratamiento de los pacientes con cáncer de pulmón no células pequeñas en etapas tempranas.

¿Estamos acercándonos a lo que llamamos el tratamiento conservador del cáncer de pulmón?

Los cambios que se avecinan son tan importantes que ya en algunas publicaciones se están estimando la reducción en el número de cirugías por cáncer de pulmón en un futuro cercano y un cambio en la fuerza de trabajo<sup>66</sup>

## Bibliografía

1. Siegel R, Miller K, Jemal A. Cancer statistic, 2015. *CA Cancer J Clin.* 2015;65(1):5-29.
2. Registro Nacional de Cáncer. IV Atlas de Incidencia del Cáncer en el Uruguay, 2007-2011. Comisión Honoraria de Lucha Contra el Cáncer, Montevideo: CHLCC, 2016. 116 p.
3. Janssen-Heijen M. Epidemiology of lung cancer In: Syrigos K, Nitting C and Roussos C. Tumors of the chest : biology, diagnosis and management. Berlin: Springer Heidelberg, 2006. p. 3-12
4. Smith R, Manassarmam-Baptiste D, Brooks D, Doroshenk M, Fedewa S, Sallow D, et al. Cancer screening in the United States, 2015. A review of current American cancer society guidelines and current issues in cancer screening. *CA Cancer J Clin* 2015; 65(1):30-54.
5. Veronesi G. Lung cancer screening. The European Perspective. *Thorac Surg Clin* 2015;25(2):161-174.
6. Marcus M, Raji O and Field J. Lung cancer screening: identifying the high risk cohort. *J Thorac Dis* 2015;7(52):156-162.
7. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines) Non-Small cell Lung Cancer. Version 4 2016. Disponible en: [http://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/pdf/nscl.pdf](http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/nscl.pdf) [fecha de consulta: 12 de abril de 2016]
8. Macbeth F, Abratt R, Cho K [Stephens RJ](#), [Jeremic B](#); [International Atomic Energy Agency](#). Lung cancer management in limited resource settings: guideline for appropriate goos care. *Radiother Oncol* 2007; 82(2):123-131.
9. Korst R. Treatment of NSCLC: surgery. En: Hansen H. *Textbook of Lung Cancer*. 2° ed. London, Informa , 2008 p. 123
10. Raz DJ, Zell JA, Ou SH , [Gandara DR](#), [Anton-Culver H](#), [Jablons DM](#). Natural History of stage I non-small-cell lung cancer: implication of early detections. *Chest* 2007;132(1):193-9.
11. Rowel Np, Williams CJ. Radical radiotherapy for stage I/II non-small-cell-lung cancer in patients not sufficiently fit for or declining surgery. *Cochrane Database Syst Rev* 2001;(2):CD002935.
12. Nesbitt JC, Putnam JB, Walsh GL, [Roth JA](#), [Mountain CF](#). Survival in early-stage none-small cell-lung cancer. *Ann Thorac Surg* 1995;60(2):466-72.
13. Blomgreen H, Iax I, Näslund [Svanström R](#). Stereotactic high dose fraction radiation therapy of extracranial tumors using an accelerator. Clinical experience of the first thirty-one patients. *Acta Oncol.* 1995;34(6):861-70.
14. Chen H, Louie A. Stereotactic ablative radiotherapy and surgery: two gold standards for early-stage non-small-cell lung cancer? *Ann Transl Med.* 2015;3(9):113-16.
15. [Valle LF](#), [Jagsi R](#), [Bobiak SN](#), [Zornosa C](#), [D'Amico TA](#), [Pisters KM](#), et al. Variation in Definitive Therapy for Localized Non-Small Cell Lung Cancer Among National Comprehensive Cancer Network Institutions. [Int J Radiat Oncol Biol Phys.](#) 2016 Feb 1;94(2):360-7.

16. [National Lung Screening Trial Research Team, Aberle DR, Adams AM, Berg CD, Black WC, Clapp JD](#), et al. Reduced lung-cancer mortality with Low dose computed tomographic screening. *N Eng J Med.* 2011;365(5):395-409.
17. Wender R, Fontam E, Barrera E, [Colditz GA, Church TR, Ettinger DS](#). American Cancer Society lung cancer screening guidelines. *CA Cancer J Clin.* 2013; 63(2):1-10.
18. Senan S, Paul M, and Lagerwaard F. Treatment of early-stage lung cancer detected by screening: surgery or stereotactic ablative radiotherapy? *Lancet Oncol.* 2013;14:e270-74.
19. Chi A, Liao Z, Nguyen NP, [Xu J, Stea B, Komaki R](#).. Systemic review of the patterns of failure following stereotactic body radiation therapy in early-stage non-small cell lung cancer. Clinical implications. *Radiother Oncol.* 2010;94(1):1-11.
20. Onishi H, Shirato H, Nagata Y, [Hiraoka M, Fujino M, Gomi K](#) et al. Stereotactic body radiotherapy (SBRT) for operable stage I non-small cell lung cancer: can SBRT be comparable to surgery. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2011;81(5):1352-8.
21. Mi-Sook K, Wonwoo k, Park H, Hee Jong K, Eunjin L, Jae-Hoon J, et al . Radiobiological mechanism of stereotactic body radiation therapy an stereotactic radiation surgery. *Rad Oncol J.* 2015;33(4):265-275.
22. Burnette B, Weichselbaum R. The immunology of ablative radiation. *Semin Radiat Oncol* 2015; 25(1):40-45.
23. Chang S, Cho Ch, Yuan J, [Dusenbery KE, Griffin RJ, Levitt SH](#). Radiobiology of stereotactic body radiation therapy/stereotactic radiosurgery and the lineal-quadratic model. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2013;87:18-19.
24. Vatner R, Cooper B, Vanpouille C, Demaria, S, Formenti S. Combination of immunotherapy and radiation in cancer therapy. *Frontiers in Oncology* 2014; Disponible en: <http://journal.frontiersin.org/article/10.3389/fonc.2014.00325/full> [Fecha de consulta: 12 de abril de 2016].
25. [Sharabi AB, Tran PT, Lim M, Drake CG, Deweese TL](#). Stereotactic radiation therapy combined with immunotherapy: augmenting the role of radiation in local and systemic treatment. *Oncology (Williston Park).* 2015 May;29(5):331-40.
26. Illidge T. Turning radiotherapy into an effective systemic anti cancer treatment in combination with immunotherapy. *Clin Oncol.* 2015; 27:696-9.
27. Louie A, Palma D, Dahele M, [Rodrigues GB, Senan S](#). Management of early-stage non-small cell lung cancer using stereotactic ablative radiotherapy: compressive, insights, and changing horizons. *Radiat Oncol.* 2015;114:138-47.
28. Chang J. Guidelines and techniques for image-guided radiation therapy for non-small cell lung cancer. In Cox J, Chang J and Komaki R.(eds) *Image-guided radiotherapy of lung cancer.* New York: Informa, 2007. p.19
29. Nuyttens J. Stereotactic radiotherapy for lung tumors. En: *Gaya A , Mahadevan eds. Stereotatic body radiotherapy: a practical guide.* London: Springer, 2015. p.127-148.
30. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®) Non-Small cell Lung Cancer. Version 7.2015. NCCN.org. [www.nccn.org](http://www.nccn.org)
31. Van der Voort VZ, Prevost JB, Hoogerman MS, [Praag J, van der Holt B, Levendag PC](#), et al. Stereotactic radiotherapy with real-time tumor tracking for non-small cell lung cancer: clinical outcome. *Radiat Oncol.* 2009;91:296-300.
32. Brown Wt, Wu X, Fayad F, [Amendola BE, García S, Han H](#) et al. CyberKnife radiosurgery for stage I lung cancer: results at 36 months. *Clin lung cancer.* 2007;8(8):488-92.
33. Senti S, Lagerwaard FJ, Haasbeek CJ [Slotman BJ, Senan S](#). Patterns of disease recurrence after stereotactic ablative radiotherapy for early stage non-small cell lung cancer: a retrospective analysis. *Lancet Oncol.* 2012;13:802-9.
34. Onishi H, Shirato H, Nagata Y [Hiraoka M, Fujino M, Gomi K](#) et al. Hypofractionated stereotactic radiotherapy for stage I non-small cell lung cancer. Updated results of 257 patients in a Japanese multi-institutional study. *J Thorac Oncol.* 2007;2(7 suppl 3):S94-100.
35. Nagata Y, Hiraoka M, Shibata T, Onishi, M, Kokubo K, Karasawa, Y, et al. Stereotactic body radiation therapy for T1 N0 M0 Non-small cell lung cancer. First reports for inoperable population of a phase II trial by Japan Clinical Oncology Group (JCOG 0403) *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2012;84(suppl):s46
36. Yu J, Soulos P, Crammer L, [Decker RH, Kim AW, Gross CP](#). Comparative Effectiveness of Surgery and Radiosurgery for Stage I non-Small Cell Lung Cancer. *Cancer.* 2015;121:2341-9.
37. Timmerman R, McGarry R, Yiannoutsos C [Papiez L, Tudor K, DeLuca J](#), et al. Excessive toxicity when treating central tumors in a phase II study of stereotactic body radiation therapy for medically inoperable early-stage lung cancer. *J Clin Oncol.* 2006;24(30):4833-9.
38. Fakiris AJ, McGarry R, Yiannouts C, [Papiez L, Williams M, Henderson MA](#), et al. Stereotactic body radiotherapy for early stage non-small cell lung carcinoma: four year results of a prospective phase II study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2009;75(3):677-82.
39. Bral S, gevaert T, Linthout N [Versmessen H, Collen C, Engels B](#), et al. Prospective risk-adapted strategy of stereotactic body radiotherapy for early-stage non-small cell lung cancer. Results of phase II trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2011;80(5):1343-9.
40. Mc Garry RC, Papiez L, Williams M, Whitford T, Timmerman RD. Stereotactic body radiation therapy of early-stage non-small cell lung cancer: Phase I study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2005;64(4):1010-5.
41. Timmerman R, Papiez L, MCGarry, Likes L, DesRosiers C, Frost S, et al. Extracranial stereotactic radioablation: results of phase I study in medically inoperable stage I no-small cell lung cancer. *Chest.* 2003;124(5):1946-55.
42. Chang Jy, Balter PA, Dong L, Yang Q, Liao Z, Jeter M, et al. Stereotactic body radiation therapy in centrally and superiorly located stage I or isolated recurrent non-cell lung cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2008;72(4):967-71.
43. Milano MT, Chen Y, Katz AW, Philip A, Schell MC, Okunieff P. Central thoracic lesions treated with hypofractionated stereotactic body radiotherapy. *Radiat Oncol.* 2009;91(3):301-6.
44. Haasbeek CJ Lagerwaard FJ, Slotman BJ, Senan S. Outcome of stereotactic ablative radiotherapy for centrally located early-stage lung cancer. *J Thorac Oncol.* 2011;6(12):2036-43.
45. Rowe BP, Boffa DJ, Wilson LD, Kim AW, Detterbeck FC, Decker RH. Stereotactic body radiotherapy for central lung tumors. *J Thorac Oncol.* 2012;7(9):1394-9.
46. Oshiro Y, Aruga T, Tsuboi K, Marino K, Hara R, Sanayama Y. Stereotactic body radiotherapy for lung tumors at the pulmonary hilum. *Strahlther Onkol.* 2010;186(5):274-9.
47. Unger K, Ju A, Oermann E, Suy S, Yu X, Vahdat S. CyberKnife for hilar lung tumors: report of clinical response and toxicity. *J Hematol Oncol.* 2010;3:39.
48. Baba F, Shibamoto Y, Ogino H, Murata R, Sugie C, Iwata H, et al. Clinical outcomes of stereotactic body radiotherapy for stage I non-small cell

- lung cancer using different dosis depending on tumor size. *Radiat Oncol.* 2010;5:81-88.
49. Mahmood S, Bilal H, Faivre-Finn C, Shah R. Is stereotactic ablative radiotherapy equivalent to sublobar resection in high-risk surgical patients with stage I non-small cell lung cancer? *Interact Cardiovasc Thorac Surg.* 2013;17(5):845-53.
  50. Palma D, Visser D, Lagenward FJ, Belderbos J, Slotman B, Senan S. Treatment of Stage I NSCLC in elderly patients: a population-based matched-pair comparison of stereotactic radiotherapy versus surgery. *Radiation Oncol.* 2011;101(2):240-4.
  51. Lagenward FJ, Veretegen NE, Haasbeek CJ, Slotman BJ, Paul MA, Smit EF, et al. Outcome of stereotactic ablative radiotherapy in patients with potentially operative stage I non-small cell lung cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2012;83(1):384-53.
  52. Zeng X, Schipper M, Kidwell K, et al. Survival outcome after stereotactic body radiation therapy and surgery for stage I non-small cell lung cancer: a meta-analysis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2014;90(83):603-11
  53. ClinicalTrials.gov (Internet). Bethesda (MD): National Library of Medicine (US) 2015 Jun 2 – Identifier NCT00687986. Trial of either surgery or stereotactic radiotherapy for early stage (IA) Lung Cancer (ROSEL): 2008 May 28, Disponible en: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00687986>. [Fecha de consulta: 22 de abril de 2016]
  54. ClinicalTrials.gov (Internet). Bethesda (MD): National Library of Medicine (US), 2013 Apr 5 - Identifier NCT00840749. Randomized Study to compare CyberKnife to Surgical resection in stage I Non-small cell lung cancer (STARS) 2209 Feb 7 (Edited 2015 Apr 13) Disponible en: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00940749> [Fecha de consulta: 22 de abril de 2016]
  55. Advanced Technology QA Center (Internet) St. Louis (MO): Washington University in St. Louis School of Medicine. 2011 May 2 – ASCO PROTOCOL Z4099: RTOG PROTOCOL 1021 randomized phase III study of sublobar resection (+/- brachytherapy) versus stereotactic body radiation therapy in high risk patients with stage I non-small cell lung cancer (NSCLC); 2011 May 2 (cited 2015 Apr 13): Available from. <http://atc.wustl.edu/protocols/rto/1021/1021.html>. [Fecha de consulta: 22 de abril de 2016]
  56. Chong J, Senan S, Paul M, Mehran RJ, Louie AV, Balter P, et al. Stereotactic ablative radiotherapy versus lobectomy for operable stage I non-small-cell lung cancer: a pooled analysis of two randomized trials. *Lancet Oncol.* 2015;16: 630-37.
  57. Nieder C, Andratsche N y Guckenberger M. A pooled analysis of ablative radiotherapy versus lobectomy for operable stage I non-small cell lung cancer: is failure to recruit patients into randomized trials also an answer to the research question? *Ann Transl Med.* 2015;3(11):148.
  58. Rusthoven C, Kavanagh BD, Karam S. Improved survival with stereotactic ablative radiotherapy (SRABT) over lobectomy for early stage non-small cell lung cancer (NSCLC): addressing the fallout of disruptive randomized data. *Ann Transl Med.* 2015;3(11):149.
  59. Santini A y Bruna M. Cáncer localizado de próstata: la visión del radioterapeuta. *Tendencias en medicina.* 37; 61-9,2010.
  60. Radiation Therapy Oncology Group [Internet]. Philadelphia: RTOG. 2015 Jun 8 - RTOG 0813 Protocol Information, Seamless Phase I/II Study of Stereotactic Lung Radiotherapy (SBRT) for Early Stage, Centrally Located, Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC) in Medically Inoperable Patients; 2013 Sep 5 [cited 2015 Apr 13]; [about 10 screens]. Available from: <https://www.rtog.org/ClinicalTrials/ProtocolTable/StudyDetails.aspx?study=0813>
  61. Radiation Therapy Oncology Group [Internet]. Philadelphia: RTOG. 2014 Mar 6 - RTOG 0915 Protocol Information, A Randomized Phase II Study Comparing 2 Stereotactic
  62. Gold MK, Donington J, Lynch WR y cols. Evaluation of individuals with pulmonary nodules when is it lung cancer? Diagnosis and management of lung cancer. 3<sup>rd</sup> ed. American College of Chest Physician evidence based clinical practice guideline. *Chest.* 2013;143(5 Suppl):e935-e1205.
  63. Hiraki Y, Mimura H, Gohara H, Iguchi T, Fujiwara H, Sakurai J, et al. CT fluoroscopy guided biopsy of 1000 pulmonary lesions performed with 20-gauge coaxial cutting needle diagnostic yield and risk factors for diagnostic failure. *Chest.* 2009;136(6):1612-17.
  64. Guckenberger M, Allgauer M, Appold S, Dieckmann K, Ernst I, Ganswindt U, et al. Safety and efficacy of stereotactic body radiotherapy for stage I non-small cell lung cancer in routine clinical practice: a patterns of care and outcome analysis. *J Thorac Oncol.* 2013;8(8):1050-58.
  65. Loui A, Senan S, Patel P, Ferket BS, Lagerwaard FJ, Rodrigues GB, et al. When is biopsy-proven diagnosis necessary before stereotactic ablative radiotherapy for lung cancer? *Chest.* 2014;146(4):1021-28.
  66. Edwards JP, data I, Hunt JD. Forecasting the impact of stereotactic ablative radiotherapy for early-stage lung cancer on the thoracic surgery workflow. *Eur J Cardiothorac Surg* 2016, Jan 21 pii (De próxima aparición)

# Tratamiento odontológico integral del paciente oncológico. Parte I

Dr. Damián Guillermo Lanza Echeveste<sup>1</sup>

## Resumen

El tratamiento odontológico del paciente oncológico es quizás uno de los mayores desafíos a los que se puede enfrentar el odontólogo, ya que esta es una situación muy compleja, que requiere de una atención meticulosa, integral, ordenada y coordinada con la participación de un equipo multidisciplinario, cuya meta es la curación completa del paciente y con la menor cantidad posible de secuelas que causa la terapia oncológica. Para llegar a esta meta se debe seguir un protocolo de atención odontológica que se dividirá en tres etapas: pre, intra y post terapia oncológica que abarcan diversos tratamientos. Este trabajo está dirigido al odontólogo general, que muchas veces es el encargado de realizar algunos o la totalidad de estos tratamientos debido a que el paciente vive lejos del centro hospitalario y sólo acude a él para realizar el tratamiento oncológico específico. En es-

te trabajo se describirán las patologías generadas por la terapia oncológica, como prevenirlas y tratarlas.

*Palabras clave: Tratamiento multidisciplinario, odontología-oncología.*

## Abstract

The odontologic treatment of the oncologic patient maybe is one of the largest challenges that a dentist can confront, because it is a very complex situation, which requires a meticulous attention, comprehensive, tidy and coordinated with a multidisciplinary team, whit the aim of the complete cure of the patient with the lowest side effects caused by the oncologic treatment. To achieve this it essential to follow an oncologic attention protocol which will be spitted up in 3 stages: pre, intra and post oncologic therapy which include different treatments. This work is directed by the general dentist, who many times is the professional in charge of doing some or all of these treatments because the patient lives far away of the hospital centre and only goes there to do a specific oncologic treatment. This paper described the odontologic pathologies generated by oncologic therapy, how to prevent and treat them.

*Key words: Multi disciplinary treatment, oncologic-dentistry*

1. Dr. Damián Guillermo Lanza Echeveste  
Dr. en Odontología  
Cátedra de Cirugía Buco Máxilo Facial II  
Facultad de Odontología, Universidad de la República  
Montevideo, Uruguay

Avenida Agraciada 2929/713.  
E-mail: damlanza@yahoo.com

La versión original del presente trabajo fue publicada en "Odontoestomatología", Vol. XIII, N° 17 año 2011, páginas 14-25. Se otorgó el permiso de reproducción en "Revista de Oncología Médica" con fecha 5 de mayo de 2016

## INTRODUCCIÓN

El cáncer oral, entre ellos el carcinoma de células escamosas, es una de las neoplasias más frecuentes en el ser humano. Si se trata en estadios tempranos con los tratamientos multidisciplinarios se logra una tasa de supervivencia del 50%, aproximadamente.<sup>(1,2)</sup> La etiopatogenia del cáncer oro-faríngeo es multifactorial, entre los factores ambientales más conocidos están el alcohol y el tabaco, pero también contribuyen otros factores como la mala higiene, la malnutrición, los micro traumatismos crónicos, las bebidas muy calientes, la radiación solar, etc. En Uruguay se diagnostican anualmente entre 270 y 300 nuevos casos por año de cáncer oro faríngeo, de los cuales mueren entre 130 y 150 pacientes por año.<sup>(3)</sup> También es importante destacar que estamos entre los primeros veinte países en el mundo en cuanto a cáncer en general.<sup>(4)</sup>

El tratamiento oncológico, ya sea con radioterapia (RT) o quimioterapia (QT), produce efectos tóxicos en las células cancerosas pero también en las células normales.<sup>(5, 6, 7)</sup>

Por lo tanto la cavidad oral es muy susceptible a los efectos tóxicos directos e indirectos de la RT y QT oncológica. Este trabajo está dirigido al odontólogo general, ya que muchas veces es él el que detecta neoplasias de cabeza y cuello en estadios iniciales con inspecciones de rutina, y en él también recaen los tratamientos preventivos y curativos de los efectos colaterales indeseados de la RT y QT.<sup>(4)</sup>

Se describirán detalladamente los tratamientos a realizar por el odontólogo antes, durante y después del tratamiento oncológico, pero la medicación y tratamientos a realizar por el equipo médico-oncológico solo serán descritos a modo informativo, ya que ello escapa al área de responsabilidad del odontólogo.

## REVISIÓN

Para el siguiente trabajo se revisó la literatura científica más relevante relacionada a las palabras clave como tratamiento multidisciplinario odontología-oncología, complicaciones de la terapia oncológica y su tratamiento. Los idiomas seleccionados fueron el inglés, español e italiano recurriendo a la base de datos de Pubmed (Medline) y Lilacs (Bireme) y se limitó el periodo de búsqueda a la literatura existente en los últimos 20 años. También se utilizaron libros de la carrera de Doctor en Odontología y Doctor en Medicina.

## TRATAMIENTO ODONTOLÓGICO PREVIO AL TRATAMIENTO ONCOLÓGICO

En esta etapa lo que se busca es identificar las patologías orales existentes antes de la terapia oncológica, realizar su tratamiento y de esta manera evitar las complicaciones del tratamiento oncológico, o al menos reducir su gravedad. La principal razón del tratamiento odontológico previo al tratamiento oncológico es que las infecciones orales pueden ser el punto de partida de infecciones sistémicas letales, por lo que deben ser eliminadas.<sup>(8-15)</sup> Las caries, infecciones de la pulpa y periapicales de origen dental deben eliminarse 14-21 días antes del comienzo de la terapia oncológica para asegurar un correcto período de curación y cicatrización periapical.<sup>(6, 11, 12, 15)</sup> La terapia endodóntica debe concluir por lo menos 14 días antes de la iniciación de la terapia oncológica. Aquellas lesiones periapicales radiolúcidas en dientes tratados endodónticamente deben de retratarse, realizar apicectomía o extraerse, ya que bien podría ser una lesión donde defensa y agresión están en equilibrio pero cuando el paciente queda inmunocomprometido se reagudizaría el proceso. También se debe hacer un profundo detartraje.<sup>(2, 6, 11, 14, 15)</sup> La cirugía periodontal no se aconseja debido a que el periodonto es el sitio más común de inicio de la infección oral y sistémica.<sup>(6, 11, 15-18)</sup> Aquellos dientes con pronóstico pulpar o periodontal desfavorable (expectativa menor a un año en boca) deben extraerse. También se deben extraer los dientes retenidos y los que se hallan comprendidos en la zona de irradiación.<sup>(6, 7, 11, 14)</sup> Para las extracciones se deben seguir las siguientes pautas: usar una técnica lo más atraumática posible, estrictamente aséptica, realizar alveoloplastia si es necesario y regularización ósea, lograr cierre por primera intención, dejando 14-21 días para su completa cicatrización y control periódico de la misma.<sup>(7)</sup> Antes de realizar las extracciones se debe tener en mente cual va a ser el tratamiento rehabilitador protésico oral o buco máxilo facial a realizar, para tener en cuenta los anclajes dentarios.<sup>(2, 12, 14)</sup>

Sí en el campo de irradiación hay un implante dental, depende del criterio profesional el retirarlo o no, ya que se sabe que los metales causan sobredosis de radiación en su zona y la reducen en zonas subyacentes.<sup>(2, 6)</sup> Los dispositivos protéticos que no ajusten bien pueden traumatizar la mucosa oral y aumentar el riesgo de invasión microbiana. Deben evaluarse las prótesis y ajustarlas según sea necesario para reducir el riesgo de traumatismos y se debe recordar que durante el tratamiento oncológico sólo se deben usar para alimentarse.<sup>(1, 2)</sup> Se deben tomar Rx convencionales de las piezas a tratar y OPT al inicio del tratamiento.

Luego se debe hacer control clínico y radiológico cada seis meses para evaluar el estado de las restauraciones, posible recidiva de patologías pulpares y/o periapicales.

En esta etapa se debe valorar la higiene oral del paciente y establecer de común acuerdo una rutina de higiene oral sistemática y completa.<sup>(6, 14, 15)</sup> Es importante informar al paciente que en el curso del tratamiento de una enfermedad oncológica es frecuente que se desarrollen infecciones sistémicas, muchas de ellas originadas en la esfera bucomaxilar, eventualmente letales.<sup>(8)</sup> La higiene oral se debe realizar con cepillo de mango recto, cerdas blandas de nylon de 2 o 3 hileras, tres a cuatro veces por día con el método Bass modificado para limpieza del surco gingival, incluir la cara dorsal de la lengua y enjuagar la boca frecuentemente para que no queden restos de la pasta dental.<sup>(2)</sup> Se deben usar pastas con concentración de 1450 ppm de flúor, o mayor concentración. Como los sabores utilizados en la pasta pueden irritar los tejidos blandos orales, se debe considerar el uso de una pasta que tenga un sabor relativamente neutro. Enjuagar el cepillo en agua caliente cada 15 o 30 segundos durante el cepillado ablanda el cepillo y reduce el riesgo de ocasionar trauma. El cepillo debe secarse al aire libre entre cada uso para evitar su contaminación y colonización bacteriana, lo que lo convertiría en un vector infeccioso y se lo debe cambiar cada 2-3 meses o cuando sus cerdas pierden forma y/o se doblan. Una alternativa cuando no es posible el uso de un cepillo de dientes común son los cepillos de dientes de goma espuma y gel fluorado, aunque es menos eficaz en la remoción de placa bacteriana.

También se debe complementar la higiene con enjuagues antimicrobianos no azucarados y sin alcohol, debiendo recordarle al paciente que estos son sólo medios químicos auxiliares y que es muy importante y más eficaz la remoción mecánica de la placa. Estos enjuagues pueden ser con clorhexidina al 0,12% libre de alcohol durante 5 minutos, media hora después del cepillado, también se puede usar povidona yodada.<sup>(2, 6, 7, 11, 19)</sup> El gluconato de clorhexidina es un fármaco antimicrobiano de amplio espectro con actividad contra organismos grampositivos y gramnegativos, levaduras y otros organismos micóticos. También se puede aplicar clorhexidina en gel en domicilio o en concentraciones del 1% o 5% en el consultorio, logrando una gran reducción en la población de *Streptococcus mutans*.<sup>(18, 19)</sup> Se puede usar solución salina al 0,9% con o sin bicarbonato de sodio si el dentífrico produce irritación. El bicarbonato de sodio es muy útil para neutralizar la acidez del medio generada por la hiposialia y así contrarrestar la aparición de caries.<sup>(2, 14)</sup> Los enjuagues

que contienen alcohol deben evitarse ya que pueden lesionar la mucosa y agravar lesiones así como también agravar la xerostomía.

Todas estas medidas se deben complementar con el uso de hilo dental con técnica atraumática una vez por día, ya que la QT dejará más débil a los tejidos blandos. Los hisopos pueden ser útiles para limpiar los rebordes maxilares y mandibulares de áreas edéntulas, del paladar y de la lengua. Es importante evitar la resequedad de los labios para reducir el riesgo de lesiones. Los productos para el cuidado de los labios contienen aceites y ceras que pueden resultar útiles. Las cremas y ungüentos a base de lanolina pueden ser más eficaces en proteger contra este tipo de trauma. Esta afección puede ser provocada al respirar por la boca y la xerostomía secundaria a las medicaciones anticolinérgicas; entre otros fármacos; utilizadas para el manejo de las náuseas la favorece aún más. También es importante usar medidas de flúor sistémico y realizar frecuentemente topicaciones de flúor en el consultorio o de manera domiciliar mediante la confección de cubetas individuales.<sup>(2, 6, 7, 12, 19)</sup> Se debe explicar al paciente la razón fundamental por la cual debe seguir el programa de higiene oral sugerido e informarle cuáles son las complicaciones posibles de la QT y la RT contra el cáncer. Esta rutina de higiene oral se debe instalar un mes antes de la terapia oncológica para que el paciente se acostumbre a ella, la sistematice y luego se debe controlar su eficacia así como también reforzar la motivación en cada consulta.

También se le debe aconsejar al paciente en conjunto con un nutricionista sobre cómo mantener una adecuada y completa alimentación no cariogénica y aconsejar el uso de suplementos alimenticios completos antes del inicio de la terapia para que en caso de que suceda alguna complicación de la radioquimioterapia (RQT) el organismo esté en las mejores condiciones para afrontarla.<sup>(2, 6, 13, 19)</sup> Se debe informar y ayudar al paciente en el cese total del consumo de tabaco y alcohol.<sup>(6)</sup> La protección específica que puede proveer el odontólogo para evitar el daño de la radiación al hueso, dientes, mucosa y glándulas salivales que están en la cercanía del tumor es la confección de prótesis de acrílico, de común acuerdo con el radioterapeuta, para proteger aquellas zonas no involucradas por el tumor. Estas prótesis se confeccionan con planchas metálicas de 1,25 cm. de espesor compuestas con 50% de bismuto, 26,7 % de plomo, 13,3% de zinc y 10% de cadmio y revestidas por acrílico. Esta sólo se utilizará durante la sesión de RT.<sup>(2, 7, 16)</sup>

## TRATAMIENTO ONCOLÓGICO

La RT es radiación ionizante cuya acción biológica es desarrollar radicales libres en el agua intracelular alterando la estructura genética de las células y dificultando o impidiendo su multiplicación normal, lo que lleva a la muerte de la célula. La rapidez con que esta muerte celular sucede depende del tiempo de duplicación celular de los tejidos involucrados por el tumor. Por ejemplo el carcinoma de células escamosas tiene una alta tasa de duplicación celular de 3-5 días y por lo tanto la lisis y muerte celular ocurren rápidamente. Cada tejido tiene una susceptibilidad variable, hoy día se sabe que la mucosa oral y gastrointestinal se renueva completamente en el entorno de los 12 días, la piel en 21 días y el endotelio de los vasos sanguíneos en 3 meses. Esto influye en el momento en que los efectos indeseados de la RT se verán en los tejidos normales que se encuentran en el campo de irradiación.<sup>(7)</sup>

La dosis de RT es expresada en términos de dosis absorbidas por el cuerpo expresado en grays (Gy), que es igual a la energía absorbida de 1 joule/Kg. La antigua unidad de medición de dosis absorbida era el rad, 100 rads es igual a 1 Gy.

Hay dos tipos de técnicas de RT: la braquiterapia y la teleterapia. En la braquiterapia o radioterapia local el dispositivo radioactivo se instala en el interior de los tejidos del paciente, generalmente son finas agujas romas de 0,6 mm de diámetro de iridio-192. Para una dosis total de 65-70 Gy se dejan estas agujas unos 5-8 días con una tasa de liberación de 0,3-0,5 Gy por hora. Esta técnica da mejores resultados que la teleterapia. La teleterapia es la más usada y es aquella en la cual el área tumoral es irradiada por un equipo de super-voltaje de RT. La teleterapia se fracciona para lograr mejores resultados y también se puede administrar al mismo tiempo que la terapia de oxígeno hiperbárico para optimizar resultados.<sup>(6, 7)</sup> Generalmente para el tratamiento de neoplasias de cabeza y cuello se necesitan dosis de radiación en el entorno de los 40-70 Gy, fraccionados en dosis diarias de 2 Gy, para un total de 4-7 semanas de tratamiento. La dosis depende de la radiosensibilidad del tumor, el tamaño, la oxigenación del tumor, etc. Así el carcinoma de células escamosas es más radiosensible que el adenocarcinoma de glándulas salivales.<sup>(6, 7, 10)</sup> Las complicaciones orales más comúnmente observadas después de la onco-terapia son la mucositis, la disfunción de las glándulas salivales, la disfunción del sentido del gusto y el dolor. Estas complicaciones pueden, a su vez, producir otras secundarias como deshidratación y malnutrición.<sup>(11)</sup> La RT a la cabeza y el cuello puede dañar irreversiblemente la mucosa oral, la vasculatura, las glándulas sa-

liviales, los músculos, dientes y los huesos, lo que puede dar lugar a xerostomía, caries, trismus, necrosis de los tejidos blandos y osteorradionecrosis (ORN).<sup>(2)</sup>

La QT es el tratamiento médico del cáncer basado en el uso de fármacos citostáticos o citotóxicos. La gran limitación de estos es la escasa especificidad, pues ataca tanto células tumorales como sanas. El mecanismo de acción es provocar una alteración celular ya sea en la síntesis de ácidos nucleicos, división celular o síntesis de proteínas. Los más usados son: el metotrexato, cisplatino, vincristina y vinblastina. Se emplea usualmente en 3 o 4 ciclos.<sup>(6-8)</sup> Los efectos tóxicos relacionados a la QT inciden principalmente en la mucosa que reviste el sistema oral y gastrointestinal, a causa de su alta tasa de renovación celular, la microflora compleja y trauma a los tejidos orales durante la función oral normal.<sup>(2, 5, 6, 9)</sup>

Una mención aparte merecen los bifosfonatos que son muy eficaces en casos de cáncer con metástasis óseas. En los últimos años se ha constatado un aumento en el número de casos clínicos en los que su uso se relaciona con la osteonecrosis de los maxilares; por ello el odontólogo debe de estar muy alerta sobre las posibles complicaciones en los pacientes que los toman. En este sentido, será fundamental la colaboración con el oncólogo y el cirujano maxilofacial, en aquellos pacientes en tratamiento con bifosfonatos, y tomar las medidas necesarias para la prevención de la osteonecrosis.<sup>(18)</sup>

Para reducir la frecuencia de las complicaciones causadas por la RQT la mejor acción profesional es la prevención, para así mejorar la tasa de supervivencia a los 5 años. Para este fin se pueden usar radio y quimioprotectores.<sup>(12)</sup> La amifostina es un fármaco que se usa para reducir los efectos secundarios no deseados de la RQT. Este fármaco es un agente adyuvante antineoplásico o citoprotector (protege a las células normales, no las tumorales), se ha comprobado que reduce los efectos nocivos que tiene la QT sobre los riñones, la mielosupresión y ayuda a aliviar los problemas de sequedad bucal, mucositis y xerostomía aguda o tardía en los pacientes con cáncer de cabeza y cuello. Se une a los radicales libres producidos en los tejidos expuestos al cisplatino y/o RT, neutralizándolos. Los efectos secundarios son hipotensión y vómitos. Su administración y dosis corresponde a la esfera del equipo médico oncológico.<sup>(6, 13)</sup> También se pueden usar el tiosulfato sódico, para atenuar los efectos indeseables del cisplatino intra-arterial.<sup>(1)</sup>

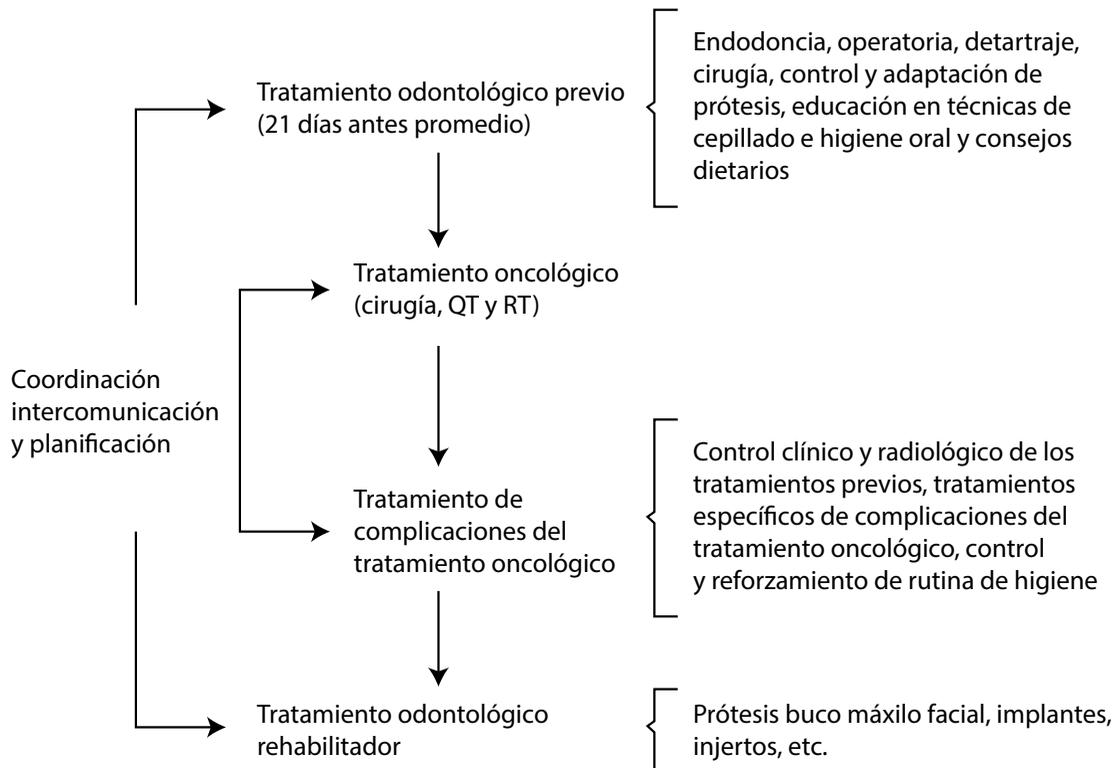
El manejo apropiado de los pacientes oncológicos requiere de un equipo multidisciplinario constituido por: oncólogos, patólogos, cirujanos plásticos, cirujanos buco máxilo faciales, nutricionistas, enfermeros,

protesistas buco máxilo faciales, odontólogos generales, higienistas, psicólogos, asistente social y fisioterapeutas. (6, 7, 12) El manejo de las complicaciones orales de la oncoterapia comprende identificación de poblaciones de alto riesgo, educación del paciente, inicio de intervenciones antes del tratamiento y manejo oportuno de las lesiones que se presenten durante y luego de la RQT. (2, 11) Para que esto tenga éxito y se vea reflejado en el paciente, el equipo oncológico multidisciplinario debe mantener una continua y correcta comunicación. En ocasiones sucede que el paciente vive lejos del centro hospitalario y realiza todo su tratamiento odontológico con su odontólogo de confianza, es en esta situación en que la comunicación y coordinación de tratamientos cobra mayor importancia, ya que pequeños retrasos o diagnósticos erróneos pueden repercutir en la incidencia de complicaciones y comprometer la vida del paciente. (8, 14) La mejor actitud es realizar los tratamientos odontológicos necesarios un mes antes de la terapia oncológica y enviar la historia clínica con el paciente para que el equipo oncológico multidisciplinario realice una evaluación final antes de comenzar la terapia oncológica. (11) Todo el equipo multidisciplinario debe conocer y compartir la información sobre: tipo de cáncer, estadio TNM y pronóstico, tratamientos a realizar, características y su

fecha estimada, resultado de exámenes paraclínicos, estado de salud física y psicológica, medicamentos en uso, cantidad y severidad de las caries, dientes a ser extraídos, enfermedad periodontal, lesiones orales y tiempo de cicatrización esperado de los tratamientos odontológicos. (2, 6, 7, 14) El objetivo particular del trabajo odontológico es el de determinar un plan de atención oral integrado que elimine o establezca las patologías orales que de otra manera podrían favorecer la ocurrencia de complicaciones durante o después de la RQT. (2)

## PRONÓSTICO DE COMPLICACIONES

La frecuencia con que se presentan las complicaciones orales depende de muchos factores, entre ellos: el tratamiento realizado para el cáncer, la dosis de radiación, fraccionamiento, la QT usada, la cirugía oncológica, etc. (8-10) Las complicaciones orales de la RQT en la cabeza y el cuello pueden dividirse en dos grupos según el momento de su incidencia: las complicaciones precoces o agudas ocurren durante la terapia, mientras que las complicaciones tardías o crónicas se presentan a la finalización de la terapia. Las complicaciones orales de la RT de cabeza y el cuello son más



predecibles, a menudo más severas, y pueden resultar en cambios permanentes en los tejidos, con lo cual se pone al paciente en riesgo de complicaciones crónicas serias.<sup>(2, 6)</sup> La frecuencia y severidad de las complicaciones orales agudas comienzan característicamente a disminuir aproximadamente 3 o 4 semanas después del cese de la RQT. Las complicaciones orales de la QT tienen duración menos prolongada que las de RT y se curan entre unas pocas semanas a 2 meses después de la interrupción de la misma.

## TRATAMIENTO ODONTOLÓGICO DURANTE EL TRATAMIENTO ONCOLÓGICO.

Si el tratamiento previo a la terapia oncológica ha sido llevado a cabo con éxito, en ésta etapa el odontólogo se limitará a realizar los siguientes procedimientos: control periódico de placa, control radiológico, control de higiene, controles periodontales, remoción, recordar el uso de prótesis sólo para alimentarse, controlar la ingesta de hidratos de carbono y azúcares, fluoración tópica y enjuagues antisépticos. El control periodontal es muy importante ya que es la vía de entrada principal de microorganismos y una posible septicemia. También se dará tratamiento a las lesiones o patologías orales que, a pesar de nuestros esfuerzos, puedan surgir como consecuencia de la terapia anti-neoplásica y ellas son las que se describirán a continuación.<sup>(2, 6)</sup>

## COMPLICACIONES PRECOCES O AGUDAS

Las complicaciones agudas incluyen mucositis orofaríngea, xerostomía y sialoadenitis, infecciones bacterianas, virósicas o micóticas (candidiasis principalmente) y disfunción del gusto. Ocasionalmente se observa la necrosis de los tejidos ya avanzada la terapia, pero esto es relativamente inusual.<sup>(2, 10)</sup>

### Mucositis

La mucosa oral normal reduce los índices de microorganismos orales que la colonizan al renovarse constantemente y limitar la penetración de muchos compuestos en el epitelio mediante el mantenimiento de una barrera química, gracias a la secreción de inmunoglobulinas A, G y M en la saliva, entre otras sustancias.<sup>(2, 6, 20-23)</sup> La mucositis eritematosa orofaríngea es una reacción inflamatoria autolimitante muy común a los fármacos de la QT, o a la RT hiperfraccionada que se manifiesta característicamente como edema, erite-

ma o ulceraciones dolorosas y puede verse exacerbada por factores locales y generales.<sup>(5, 7, 13, 16, 24-26)</sup> Su frecuencia de presentación es de entre el 70% - 80% y es más común en pacientes jóvenes, aunque en éstos cura más rápido.<sup>(5, 8, 24, 27, 29)</sup>

Su proceso evolutivo se divide en cuatro fases de duración variable. Primero ocurre una etapa vascular inflamatoria en la cual la QT parece ser la más responsable. Luego una fase atrófica epitelial del estrato basal. Luego una fase doloroso-ulcerativa y bacteriológica generalmente desencadenada por traumatismos. Y por último la fase curativa y proliferativa epitelial.<sup>(5, 8, 16)</sup> Actualmente los estudios científicos sobre las causas apuntan hacia los trastornos microvasculares y la participación de ciertas citoquinas, como el factor alfa de necrosis tumoral, la interleuquina-1 e interleuquina-6, como posibles contribuyentes fundamentales al desarrollo de la mucositis.<sup>(5, 17, 21, 27)</sup> Se pueden observar áreas de ulceración y formación de pseudomembranas grises de fibrina, blanquecinas o amarillentas de 2-4 mm de diámetro.<sup>(7, 27)</sup> Las zonas más sensibles son las no queratinizadas: paladar blando, rinofaringe, suelo de boca, bordes laterales de la lengua y pilares amigdalinos.

Hay muchas formas de clasificar la gravedad de la mucositis pero la más usada es la realizada por la O.M.S., esta reconoce 4 grados de mucositis, cuya severidad depende de la dosis de QT, tipo de radiación y dosis de la misma, etc. Esta escala es la siguiente: grado 0: sin afectación, grado 1: dolor y eritema, grado 2: dolor, eritema y úlceras que permiten comer sólidos normalmente, grado 3: úlceras que dificultan la deglución y sólo permiten la ingesta de líquidos y grado 4: odinofagia intensa por la cual se debe recurrir a la alimentación parenteral hospitalaria.<sup>(2, 6, 20, 21, 26, 30)</sup>

La mucositis oral inducida por la RT dura característicamente de 6 a 8 semanas. La mucositis provocada por la QT suele comenzar entre 7 y 10 días después de iniciarse la misma, es autolimitante si no está complicada por infección y sana entre 2 a 4 semanas después del cese de la QT, dependiendo de la dosis y del citotóxico empleado, entre otros factores.<sup>(5, 7, 26)</sup> La calidad de la mucosa se verá afectada de aquí en más, volviéndose más seca, frágil y atrófica.<sup>(2, 9)</sup> Esta diferencia de duración de la mucositis provocada por RT y QT se debe principalmente a la larga duración de los protocolos de RT como ya vimos. Los pacientes que han sido sometidos a trasplante de médula ósea tienen la inmunidad reducida lo que favorece la aparición de infecciones virales, micóticas y bacterianas que agraven el cuadro y cuya incidencia depende del uso de regímenes profilácticos, del estado oral previo a la QT y de la duración y severidad de la neutropenia.<sup>(2, 5, 9)</sup>

16, 20, 21, 26, 27) Los pacientes con neutropenia y mucositis tienen 4 veces más probabilidades de desarrollar septicemia. (24) Con neutropenias inferiores a 1.000/mm<sup>3</sup>, la incidencia y gravedad de las infecciones se eleva. (9, 27) La frecuencia de infecciones disminuye al resolverse la mucositis y la regeneración de los neutrófilos. (5) Aunque la reconstitución inmunitaria se está desarrollando, las defensas inmunitarias de las mucosas orales podrían no encontrarse en su estado óptimo. (5) Así, el paciente permanece en riesgo de sobreinfección de *Candida* y del Herpes virus, las cuales se verán en la segunda parte de este trabajo. (2, 25, 26)

El tratamiento odontológico preventivo ya fue descrito. El tratamiento médico para cuando la mucositis ya está instalada se debe dividir en tres categorías: agentes que reducen la absorción mucosa del fármaco de QT, agentes que reducen la alteración de la proliferación epitelial y agentes antiinflamatorios y antimicrobianos. Entre los tratamientos que reducen la absorción mucosa del fármaco tenemos a la crioterapia con su poder vasoconstrictor, el alopurinol que inhibe la formación de metabolitos tóxicos del 5-fluorouracilo (5-FU) y la leucovorina que protege de los efectos tóxicos del metotrexato. Entre los agentes que reducen la alteración de la proliferación epitelial tenemos al beta-caroteno, el aminoácido glutamina, el factor de crecimiento de colonias de granulocitos y macrófagos (FCCGM) que además resuelve la neutropenia pero con resultados contradictorios, nitrato de plata al 2%, prostaglandina E2 y el factor de crecimiento epidérmico (FCE). Este último usado en animales como estimulante en la normalización del estrato basal y queratinización, simultáneamente a la QT aumentó la severidad y duración de la mucositis. Se cree que de administrarse FCE en la etapa curativa esta se vería acelerada. (5, 16, 23) También se está usando factor de crecimiento recombinante de queratinocitos, "Palifermin", con muy buenos resultados en cuanto a la reducción de la gravedad y duración de la mucositis. (13, 28)

Entre los agentes antiinflamatorios y antimicrobianos, que si puede aplicar el odontólogo, tenemos a la clorhexidina para atenuar la incidencia de la mucositis y evitar el riesgo de sobreinfección cuando ya está instalada aunque puede ser algo irritante, yodo, desinfección ATB selectiva, enjuagues de betametasona en altas dosis, inmunoglobulinas, antimicrobóticos y antivirales. (13, 16, 26) Para el tratamiento sintomático paliativo de la mucositis se puede recurrir a anestésicos tópicos como la lidocaína viscosa al 2% en ungüentos o aerosoles, teniendo precaución de su absorción sistémica en aéreas donde la erosión es muy extensa. También son útiles los fármacos que forman una película

adhesiva y protectora sobre la lesión que proteja a las terminaciones nerviosas expuestas como "Orabase"® y medicación con analgésicos opiáceos. (13, 14, 16, 27) El uso actual de sucralfato, vitamina E tópica (1 ml) e hidróxido de magnesio al 7,5 % como ungüentos citoprotectores está dando buenos resultados en la prevención y tratamiento de la mucositis. (5, 6, 7, 9, 13, 16, 19, 26) Están contraindicados los AINEs que afectan la adhesión de plaquetas y dañan la mucosa gástrica, especialmente si hay trombocitopenia. (6, 9, 12, 21) No se recomienda el uso repetido de enjuagues de agua oxigenada como medida preventiva diaria de higiene oral. Esto se debe al daño potencial a los fibroblastos y queratinocitos lo cual puede ocasionar una cicatrización tardía. (5, 13, 16) Los suplementos de zinc, vitaminas y otros antioxidantes, cuando se toman antes y durante la radioterapia, podrían ayudar a tratar la mucositis y reducir su severidad, pero no su incidencia. (5, 12) Los caramelos de capsaicina, a pesar de ser el componente activo de los pimientos picantes, tienen mucho éxito como método analgésico y también el láser de CO<sub>2</sub> y de helio-neón, que además estimulan la formación de colágeno. (5, 6, 13, 16, 20, 26) Se debe interrumpir el uso de prótesis hasta que cicatrice la mucositis, usarlas sólo para alimentarse, limpiarlas dos veces al día con cepillo blando y enjuagarlas bien, dejar reposar en soluciones antimicrobianas cuando no están colocadas en boca y no usarlas mientras se duerme y durante períodos de dolor oral considerable. Se deben evitar los alimentos muy calientes o picantes, el tabaco y el alcohol. (2, 7, 14)

Una alternativa muy interesante es la infusión cronomodulada de la QT o cronomodulación, ésta se basa en los ritmos circadianos de la reproducción celular. En la mucosa oral la síntesis de ADN, que ocurre durante la fase S del ciclo celular, disminuye en un 50 % entre las 0:00 y las 4:00 hs en comparación al resto del día. Aplicando los fármacos de QT que actúan principalmente en la fase S del ciclo celular en éste periodo de tiempo la incidencia de la mucositis se vería reducida. (16)

Hay que tener en cuenta que la mucositis perjudica dos de las funciones más importantes para el relacionamiento social como son la alimentación y la fonación. La alimentación puede resultar dolorosa y puede haber disfagia debido a la inflamación del velo del paladar, epiglotis y pared posterior de la faringe. (2, 25) También puede afectar las vías respiratorias superiores hasta el punto en que se requiera la intubación endotraqueal. Los pacientes con estos problemas puedan alejarse del contacto interpersonal y de las relaciones sociales, y tener depresión como resultado de las dificultades y frustraciones que encuentran al vivir con el cáncer y sus complicaciones. Cuando se in-

terviene con fármacos psicotrópicos en el tratamiento de estos pacientes, es importante escogerlos con miras a mejorar o al menos no empeorar sus complicaciones orales. Por ejemplo, en el tratamiento de la depresión de estos pacientes, los fármacos altamente anticolinérgicos deben evitarse en los pacientes con xerostomía y problemas salivales. (13, 28-32)

### Xerostomía y sialoadenitis

La palabra xerostomía significa boca seca y quizás el término más adecuado para el cuadro a describir sea el de hiposialia, o sea una disminución en la secreción salival. (2, 8, 22) La función salival normal propende a la salud de la mucosa oral al lubricarla e impedir, en cierto grado, la colonización bacteriana patógena mediante la secreción de inmunoglobulina A, G y M. (2, 21, 23, 31) La hiposialia es la complicación oral tardía que se observa con mayor frecuencia; la toxicidad se resuelve característicamente en 6-12 meses, pero esta mejoría es de carácter leve a moderado. (12) La RT produce fibrosis, o sea la sustitución del parénquima glandular por un tejido fibroso cicatrizal que lleva a la pérdida de función, degeneración grasa, atrofia glandular, degeneración del epitelio ductal y necrosis celular. (12, 23, 31) Llegando a dosis de 55-60 Gy (5500-6000 rads) la hiposialia sería permanente. (7, 10)

El grado de disfunción está relacionado con la dosis de RT y el volumen de tejido glandular irradiado. (31) Las glándulas parótidas (serosas) son más susceptibles a los efectos de la RT que las submandibulares, sublinguales y las glándulas salivales menores (predominantemente mucosas). Esto hace que la saliva tienda a ser más viscosa y de menor calidad en cuanto a contenido mineral, lo que lleva a una acidificación de su pH y por consecuencia cambios en la flora oral y mayor incidencia de caries. Esto sucede con frecuencia en los tumores nasofaríngeos en los cuales las parótidas se hallan en el campo de irradiación. (2, 7, 8, 10, 12) Las glándulas salivales que quedan excluidas del campo de radiación podrían volverse hiperplásicas, compensando parcialmente a las glándulas no funcionantes. (7) También la QT puede provocar hiposialia, pero esta es más corta y la recuperación se observa de 2 a 8 semanas después de la misma. (1)

La hiposialia secundaria a las drogas anticolinérgicas; entre otros fármacos; agrava el cuadro y la disfunción del sentido del gusto se detecta en esta etapa. (31) Los síntomas y signos de la hiposialia incluyen sequedad, sensación de ardor en la lengua, fisura de las comisuras labiales, atrofia de la superficie lingual dorsal, dificultad al usar prótesis, caries, disgeusia y aumento de la sed. La saliva es necesaria para la eje-

cución normal de las funciones orales como el gusto, formar el bolo alimenticio, tragar y hablar. (12) Las tasas globales de flujo salival no estimulado menores de 0,1 mililitro por minuto se consideran indicadoras de hiposialia, ya que la tasa normal es de 0,3-0,5 ml/minuto. Para su tratamiento se puede recurrir a chicles con flúor y sin azúcar, o solución salina con bicarbonato de sodio que puede mejorar directamente la lubricación oral, así como estimular las glándulas salivales para que aumenten el flujo de saliva. (5, 12) Para los casos más severos está la pilocarpina, fármaco sialogogo que estimula la secreción salival. (2, 6, 7, 10) También se puede recurrir a la saliva artificial compuesta por xilitol, sales minerales, flúor, agentes antimicrobianos y polímeros. (2, 7)

La hiposialia también se puede dar debido al síndrome de Sjögren, trastorno auto inmunitario en el cual hay una destrucción mediada inmunológicamente de las glándulas salivales. (12)

La sialoadenitis es la inflamación e hipertrofia dolorosa de las glándulas salivales causada generalmente por citomegalovirus (CMV) o bacterias como *Staphylococcus aureus* y *Streptococcus viridans*. Los pacientes inmunocomprometidos pueden desarrollar esta patología. Para su tratamiento se debe recurrir al cultivo con toma de muestra en la salida del conducto y antibiograma, antibióticos, abundantes líquidos, analgésicos y drenar el pus. (10)

### Disgeusia

La disgeusia es un trastorno en el sentido del gusto que va de la mano con la hiposialia, ya que al carecer de estímulos gustativos la secreción salival refleja residual se ve aún más reducida. (6, 7) Con la exposición de la mucosa oral y faríngea a la RQT, los receptores del gusto se dañan y la discriminación del gusto se torna cada vez más comprometida (hipogeusia), o se pierde por completo (ageusia). (2, 7, 8) La etiología probablemente se asocie con varios factores, incluso neurotoxicidad directa de las células gustativas, xerostomía e infección. Después de varias semanas de RT, es común que los pacientes se quejen de no tener sentido del gusto. Por lo general los receptores del gusto recuperen la funcionalidad entre 6 a 8 semanas después de la conclusión de la RT, aunque también podría llevar 4 meses. (2, 12) Los pacientes que están recibiendo QT pueden sentir un sabor desagradable secundario a la difusión del fármaco en la cavidad oral y suelen describir disgeusia en las primeras semanas después del cese de la misma. Sin embargo, frecuentemente los pacientes desarrollan hipogeusia permanente. Se ha postulado el daño a la microvellosidades de las pa-

pilas gustativas y a la superficie externa de las células gustativas como el mecanismo principal de la pérdida del sentido del gusto. Las papilas más sensibles son las fungiformes, relacionadas al gusto dulce y salado.<sup>(6, 7, 12)</sup> Se ha informado que los complementos con sulfato de zinc ayudan en la recuperación del sentido del gusto.<sup>(7, 12)</sup> Estas patologías: mucositis, hiposialia, disgeusia y disfagia, unido a las náuseas, vómitos y diarreas, provocados por la terapia oncológica, pueden llevar a la pérdida del apetito, malnutrición y caquexia deteriorando la calidad de vida del paciente.<sup>(2, 6, 8, 10, 12)</sup> Para evitar que esto suceda, o minimizarlo hay que asegurar una ingesta nutritiva adecuada con el uso de complementos nutricionales y vitamínicos desde antes del inicio de la terapia oncológica ya que la malnutrición y pérdida de peso agrava el desarrollo, curso y pronóstico de las lesiones e infecciones.<sup>(2, 6, 8, 12)</sup>

## Dolor

El dolor es un síntoma muy común en los pacientes oncológicos. En la esfera odontológica las causas de dolor pueden ser muy variadas y muy comúnmente coagregadas: caries, hipersensibilidad dentinaria, prótesis mal adaptadas e infecciones óseas o mucosas. Para cada tipo de dolor se describe en su apartado el tratamiento específico a realizar, además de la medicación con analgésicos, opioides o psicofármacos según la severidad.<sup>(6)</sup>

## CONCLUSIONES

Como se ha visto el tratamiento oncológico produce un gran número de complicaciones y/o secuelas orales, muchas de ellas muy graves y letales. Para evitar o disminuir la incidencia de estas complicaciones el odontólogo debe ser una pieza clave en el equipo multidisciplinario oncológico y una primera línea en la prevención y defensa. Su participación debe establecerse antes, durante y después del tratamiento oncológico propiamente dicho, debe existir una correcta interrelación y comunicación fluida entre todos los integrantes del equipo oncológico multidisciplinario para de esta manera asegurar el mejor resultado posible del tratamiento oncológico, lo que repercutirá favorablemente en la cantidad y calidad de la supervivencia del paciente.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Navarro Vila, C. Tratado de cirugía oral y maxilofacial. Tomo III. Madrid. Arán Ediciones S.R.L. 2004.
2. Gay Escoda, C. & Berini Aytés, L. Cirugía bucal. 1 Ed. Madrid. Ediciones Ergon S.A. 1999. Capítulo 24, Osterradionecrosis.
3. Vassallo, J. A. & Barrios, E. Actualización ponderada de los factores de riesgo del cáncer. Las localizaciones de la enfermedad en el Uruguay, su distribución por incidencia y mortalidad. Comisión honoraria de lucha contra el cáncer. Uruguay. 2003. 11-13.
4. Vassallo, J. A. & Barrios, E. III Atlas de mortalidad por cáncer en el Uruguay. Comparación de dos quinquenios, 1994-1998 y 1999-2003. Comisión Honoraria de lucha contra el cáncer. Uruguay. 2005.
5. Barasch, A. & Peterson, D.E. Risk factors for ulcerative oral mucositis in cancer patients: unanswered questions. Oral Oncol. 2003. 39 (2): 91-100.
6. De Vita Jr, V. T., Hellman, S. & Rosenberg, S. A. Cancer. Principles & practice of oncology. 5th. Lippincott-Raven Publishers. 1997. Volume 1 & 2.
7. Langdon, J. D. & Henk, J. M. Malignant tumours of the mouth, jaws et salivary glands. 2nd. England. Edward Arnold Editors. 1995.
8. Mealey, B. L., Semba, S. E. & Hallmon, W.W. Dentistry and the cancer patient: Part 1-Oral manifestations and complications of chemotherapy. Compend. 1994. 15 (10): 1252-1261.
9. Rosenthal, D. I. & Trotti, A. Strategies for managing radiation-induced mucositis in head and neck cancer. Nat. Rev. Cancer. 2009. 19 (1):29-34.
10. Regezi, J. A. & Sciubba, J. J. Patología bucal. Correlaciones clinicopatológicas. 3ª Edición. México. Mc Graw-Hill Interamericana. 2006.
11. Woo, S. B. & Matin, K. Off-site dental evaluation program for prospective bone marrow transplant recipients. JADA. 1997. 128 (2): 189-193.
12. Silverman, S. Jr. Oral cancer: Complications of therapy. Oral Surg., Oral Med., Oral Pathol., Oral Radiol., Endod. 1999. 88 (2): 122-126.
13. Demarosi, F., Bez, C. & Carrassi, A. Prevenzione e trattamento della mucosite orale da chemio e radioterapia. Minerva Stomatol. 2002, 51 (5): 173-186.
14. Semba, S. E., Mealey, B. L., & Hallmon, W.W. Dentistry and the cancer patient: Part 2-Oral health management of the chemotherapy patient. Compend. 1994. 15 (1): 1378-1387.
15. Akintoye, S. O., Brennan, M. T., Graber, C. J., et al. A retrospective investigation of advanced periodontal disease as a risk factor for septicaemia in hematopoietic stem cell and bone marrow transplant recipients. Oral Surg., Oral Med., Oral Pathol., Oral Radiol., Endod. 2002. 94 (5) p : 581- 588.
16. Lalla, R. V., Sonis, S.T. & Peterson, D. E.: Management of oral mucositis in patients who have cancer. Dent. Clin. North Am. 2008. 52 (1): 61-77.
17. Rubenstein, E.B., Peterson, D.E., Schubert, M. et al. Clinical practice guidelines for the prevention and treatment of cancer therapy-induced oral and gastrointestinal mucositis. Cancer. 2004. 100:2026-46.
18. Epstein, J.B., Vickars, L., Spinelli, J., et al. Efficacy of chlorhexidine and nystatin rinses in prevention of oral complications in leukemia and bone marrow transplantation. Oral Surg., Oral Med., Oral Pathol., Oral Radiol., Endod. 1992, 73(6): 682-689.
19. Epstein, J.B. & Schubert, M.M. Oropharyngeal mucositis in cancer therapy. Review of pathogenesis, diagnosis and management. Oncology. 2003; 17:1767-1779.
20. Peterson, D. E., Lalla, R. V. Oral mucositis: the new paradigms. Curr. Opin.

- Oncol. 2010. 22 (4): 318-22.
21. Garfunkel, A. A. Oral mucositis. The search for a solution. *N. Eng. J. Med.* 2004. 351 (25), 2649-2651.
  22. Peterson, D. E., Bensadoun, R. J., Roila, F., et al. Management of oral and gastrointestinal mucositis: ESMO clinical recommendations. *Ann. Oncol.* 2009. (Suppl 4): 174-7.
  23. Robbins, S. L. & Cotran, R. S. *Patología estructural y funcional*. 7ª Ed. Barcelona: Elsevier. 2005.
  24. Peterson, D. E., Barker, N. P., Akhmadullina, L. I., et al. Phase II, randomized, double-blind, placebo-controlled study of recombinant human intestinal trefoil factor oral spray for prevention of oral mucositis in patients with colorectal cancer who are receiving fluorouracil-based chemotherapy. *J. Clin. Oncol.* 2009. 27 (26): 4333-8.
  25. Vera-Llonch, M., Oster, G., Hagiwara, M., et al. Oral mucositis in patients undergoing radiation treatment for head and neck carcinoma. Risk factors and clinical consequences. *Cancer.* 2006. 106 (2): 329-336.
  26. Lugliè, P. F., Mura, G., Mura, A., et al. Prevenzione delle parodontopatie e delle stomatomucositi in corso di chemoterapia antineoplastica. *Studio clinico.* *Minerva Stomatol.* 2002, 51 (6): 231-239.
  27. Clarkson, J. E., Worthington, H. V., Furness, S. et al. Interventions for treating oral mucositis for patients with cancer receiving treatment. *Cancer.* 2010, 4(8): 15-19.
  28. Spielberger, R., Stiff, P., Bensinger, W., et al. Palifermin for oral mucositis after intensive therapy for hematologic cancers. *N. Engl. J. Med.* 2004, 351(25): 2590-2598.
  29. Epstein, J.B. Mucositis in the cancer patient and immunosuppressed host. *Infect Dis. Clin. North Am.* 2007; 21(2): 503-522.
  30. Schmid, I., Schmitt, M., Streiter, M. et al. Parenteral nutrition is not superior to replacement fluid therapy for the supportive treatment of chemotherapy induced oral mucositis in children. *Eur. J. Cancer.* 2006. 42 (2):205-211.
  31. Jones, L. R., Torth, B. B. & Keene, H. J. Effects of total body irradiation on salivary gland function and caries-associated oral microflora in bone marrow transplant patients. *Oral Surg., Oral Med., Oral Pathol., Oral Radiol., Endod.* 1992. 73 (6): 670-676.
  32. Napeñas, J.J., Brennan, M.T., Mougeot, F.K., et al. Relationship between mucositis and changes in oral microflora during cancer chemotherapy. *Oral Surg., Oral Med., Oral Pathol., Oral Radiol., Endod.* 2007; 103(1): 48-59.

# OBJETIVOS PERÍODO 2015-2017

## Sociedad de Oncología Médica y Pediátrica del Uruguay

### Estimados colegas oncólogos:

En el marco de una planificación de acciones de lucha contra el cáncer teniendo como centro el bienestar de los pacientes oncológicos, pero sin olvidarnos de la importancia que tienen los profesionales de la salud y las propias Instituciones públicas y privadas, nuestros objetivos comunes son obviamente mejorar las cifras tanto en incidencia y mortalidad por cáncer en nuestro país.

### Objetivo

**ACCIONES a ser tomadas en la PREVENCIÓN Y CONTROL DE LOS CÁNCERES de mayor impacto en nuestra población.**

Cáncer de mama, colon, pulmón, cuello uterino.  
Trabajar con las metas asistenciales.

### Objetivo

**ACCIONES a ser tomadas para solución de la problemática del acceso a la medicación de alto costo.**

Nuevas moléculas son la gran mayoría de alto costo.  
Pacientes informados "inteligentes".  
Ética frente a los pacientes de ofrecerles e informarles de los tratamientos que presentan posibilidades de respuestas.  
Judicialización de la Oncología.

### Objetivo

**Cuidar a los profesionales**

Tenemos que cuidar a nuestro equipo de salud para que puedan brindar una asistencia adecuada, profesional y humana. Se tomarán acciones para fomentar el cuidado de la salud de los profesionales.

### Objetivo

**Fomentar el trabajo en Equipo**

Se estimulará el trabajo en equipo y entre las sociedades científicas para aunar esfuerzos y lograr los objetivos comunes a todos los involucrados en la lucha contra el cáncer.



## Normas de publicación

## GENERALIDADES

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

<http://creativecommons.org/>

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

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

### Presentación del trabajo

Los trabajos deben presentarse de acuerdo a las siguientes normas:

Las páginas deben numerarse consecutivamente abajo y al centro.

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

**Página del título.** Debe incluir:

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

### Resúmenes y palabras clave:

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

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

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

### Texto.

Comenzará en la página 3.

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

### Introducción.

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

### Revisión de la literatura.

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

### Material y método.

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

### Normas éticas.

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

### Estadística.

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

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

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

Se debe discutir la elegibilidad de los sujetos de experimentación. Se deben dar detalles sobre la aleatorización.

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

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

Especificar cualquier programa de computadora de uso general utilizado.

#### Resultados.

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

#### Discusión.

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

#### Conclusiones.

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

#### Agradecimientos.

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

## BIBLIOGRAFÍA

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

**El autor debe verificar las referencias en las publicaciones originales.**

#### Artículos de publicaciones periódicas.

Ejemplos de referencias de publicaciones periódicas:

##### *Autor personal*

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

##### *Mas de seis autores*

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

##### *Organización como autor*

Diabetes Prevention Program Research Group. Hypertension, in-

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

#### Libros y otras monografías.

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

#### Ejemplos de referencias a libros

##### *Autor personal*

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

##### *Editor/es como autor*

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

##### *Capítulo de libro*

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

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

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

[http://www.metodo.uab.cat/docs/Requisitos\\_de\\_Uniformidad.pdf](http://www.metodo.uab.cat/docs/Requisitos_de_Uniformidad.pdf)

## Tablas

**Deben hacerse y presentarse siempre en hoja aparte**, respetando el doble espacio, **referidas en los textos, numeradas consecutivamente con números arábigos y con un título breve**. Cada columna debe llevar un encabezamiento corto o abreviado. Las notas explicativas irán al pie de la tabla, lo mismo que la explicación de las abreviaturas no conocidas utilizadas en cada una de ellas. **Las tablas SIEMPRE se citarán en el texto en orden consecutivo**. Si se emplean datos de otras fuentes, debe ser mencionado el agradecimiento y el permiso.

## Fotografías

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

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

### **Leyendas de las ilustraciones**

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

### **Unidades de medida**

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

### **Abreviaturas y siglas**

**Utilizar sólo la abreviatura estándar.**

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

---

#### **Envío de trabajos a publicar:**

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

#### **Contactos para publicar es la Revista:**

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