Revista de
Oncología Médica

Servicio de Oncología Clínica | Facultad de Medicina | Universidad de la República

Consejo editorial

Dra. **Lucía Delgado**, PROFESORA
Dr. **Mario Varangot**, PROFESOR AGREGADO
Dr. **Gabriel Krygier**, PROFESOR AGREGADO
Dr. **Rodrigo Fresco**, PROFESOR ADJUNTO
Dr. **Mauricio Cuello**, PROFESOR ADJUNTO
Dra. **Cecilia Castillo**, ASISTENTE
Dra. **Guianeya Santander**, ASISTENTE
Dr. **Diego Touya**, ASISTENTE
Dr. **Luis Ubillos**, ASISTENTE

Participan:
Programa Nacional de Control de Cáncer (PRONACCAN)
Cátedra de Oncología Radioterápica
Instituto Nacional del Cáncer (INCA)
Comisión Honoraria de Lucha contra el Cáncer (CHLCC)
Sociedad de Oncología Médica y Pediátrica del Uruguay (SOMPU)
Coordinación general: Dra. Graciela Sabini
Redactor Responsable: Dr. Diego Touya

© **Cátedra de Oncología Clínica**
Agosto 2012.
Montevideo, Uruguay.

Publicación de distribución gratuita, sin valor comercial.
Departamento de Oncología
Hospital de Clínicas «Dr. Manuel Quintela»
Avenida Italia s/n. Montevideo, 11.600. Uruguay.
Telefax: (598) 2487 2075
Correo electrónico: onco_cli@hc.edu.uy
Sitio web: www.oncologiamedica.hc.edu.uy
Administración: Ediciones del Trébol. Tel. (598) 2411 3890
Email: lhvignolo@adinet.com.uy
Impresión: Iconoprint | Fanelcor SA.
Impreso en Montevideo, Uruguay [Printed in Montevideo, Uruguay]
Depósito Legal: 344.572/12
ISSN 1510–6623

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

Siempre se agradece la difusión del contenido de esta revista y se permite su reproducción parcial únicamente cuando lo autoricen por escrito los autores, no sea con fines de lucro o comerciales y se envíe copia de lo publicado a la Dirección editorial. También se estimula la lectura y el uso compartido entre los estudiantes de Medicina, pero nunca su copia reprográfica ilegal ni mediante ningún otro medio o soporte no autorizado.

Contenido

2
Nuevas secciones en la Revista

13 Cáncer de recto–bajo
Observar y esperar
Dr. Ruben Daniel Varela Palmer, Dr. César Canessa Sorin, Dr. Rubens Neirotti Rivero, Dra. Daisy Segura Díaz, Dr. Justino Zeballos Jiménez de Aréchaga, Dra. Silvana Signorelli Bertoni

18 Neutropenia febril
Revisión de la literatura
a propósito de un Caso Clínico
Dra. Valeria González, Dr. Carlos Meyer

27 El oncólogo y los tratamientos de alto costo
de Hipócrates a Helsinki
Conflictos y dilemas
Prof. Dr. Alberto Viola

32 Hospital de Día Oncológico:
aspectos edilicios
Arq. Enrique Lanza

35 Cáncer de esófago
y de la unión esofagogástrica
Dra. Cecilia Castillo, Dr. Lyber Saldombide, Dra. Lucía Delgado

41 Cáncer de estómago
Dra. Cecilia Castillo, Dr. Gabriel Krygier, Dra. Lucía Delgado

45 Capacitación profesional para el tratamiento del tabaquismo: un desafío
Ps. Amanda Sica

48 Controversias en el manejo de la axila
en pacientes con cáncer de mama
y ganglio centinela positivo
Prof. Dra. Lucía Delgado, Dra. Cecilia Castillo

Editorial

Nuevas secciones en la Revista

Estimados colegas:

Promediamos el año con la publicación del 5º número de la revista.

Se presentan los trabajos de la Cátedra Invitada, en este caso Cirugía; el aporte de los Postgrados de la especialidad; reflexiones del Prof. Viola sobre un tema siempre actual para nuestro quehacer oncológico: los tratamientos oncológicos de alto costo, así como las secciones habituales con el Pautado de Oncología Médica para algunas localizaciones tumorales y el aporte de la Comisión Honoraria de Lucha contra el Cáncer con los desafíos que plantea la capacitación profesional para el tratamiento del tabaquismo.

En este número comienza una serie sobre la *Problemática del Hospital de Día*, en este caso sobre los aspectos edilicios.

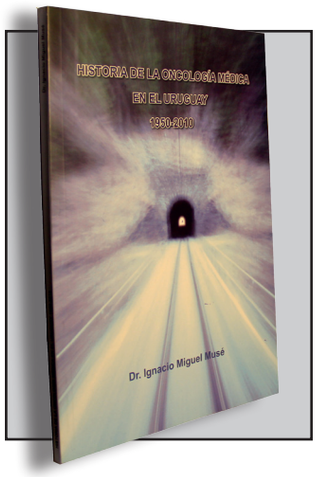
Nos pareció de sumo interés la publicación del Prof. Musé sobre la **Historia de Oncología Médica en el Uruguay**, cuya lectura recomendamos, presentando en esta oportunidad el prefacio y prólogo de ese libro.

Los invitamos a seguir colaborando con los aportes para beneficios de todos.

Adelante!!!

Cordialmente,

PROF. DRA. GRACIELA SABINI



PRÓLOGO

El prologar una publicación implica, en primer término, aceptar una distinción. En este caso de un viejo y gran amigo. Impone, a su vez, la condición de objetividad, tarea dificultada por nuestra estrecha relación con el autor y por el hecho de haber discurrido, casi en paralelo, con muchos o casi todos los acontecimientos que se exponen en la Historia de la Oncología Médica en el Uruguay.

Por la propia especialidad y por la necesidad de toda colectividad de conocer sus raíces y a sí misma, esta Historia viene a profundizar y reafirmar a manera de mojón el por qué de la Oncología Médica, su derrotero y hacia que horizonte se proyecta.

Creemos que más que una Historia el texto constituye un acopio de vivencias cálidas y entrañables, que la honestidad del autor las va ordenando cronológicamente, hurgando en resoluciones académicas, disposiciones, actas fundacionales, estatutos y datos estadísticos que componen los ricos anexos de esta publicación.

Para quienes vivimos desde sus inicios los avatares de la Oncología Médica en el Uruguay, sabemos que las formas apenas representan la consolidación de lo que fue una visión clara del camino a recorrer, no siempre fácil y la más de las veces empedrado de intereses y preconceptos a vencer.

La especialidad, como se ve en el capítulo sobre referentes internacionales, se forma bajo un modelo permeado por la influencia de la oncología francesa. Pero a ese modelo hubo que echarlo a andar pensando en el tipo de oncólogo que necesitaba nuestro país. Fue necesario un proceso de aposición progresivo, como se desprende a los largo del texto, si se analizan con detalle cada una de las etapas recorridas: demostrar en el ámbito medico la importancia del desprendimiento de la oncología médica de la medicina interna; contar con una sociedad científica que aglutinara a los oncólogos; formar un servicio académico, matriz docente de jóvenes profesionales e imponer la necesidad de la oncología médica a nivel público y privado en todo el ámbito nacional.

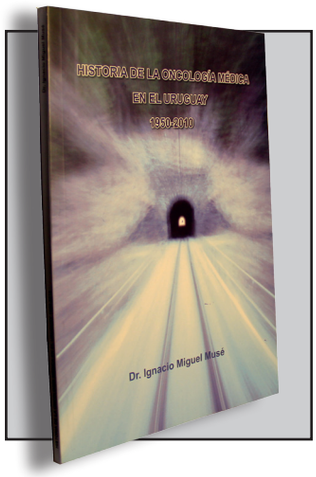
Es de destacar, también, el justo reconocimiento a referentes nacionales, que desde distintas vertientes aportaron su saber y amistad para que la oncología médica recogiera, en forma aluvional, la rica experiencia de esos técnicos destacados y personas de bien. En ellos se miró el autor y damos testimonio que logró estar a esa altura a lo largo de una prolongada actividad al frente de la Cátedra de Oncología Clínica, de la Comisión Honoraria de la Lucha Contra el Cáncer y del Programa Nacional de Control del Cáncer.

En todo ese largo camino participó el autor en primera línea colocándose, tal vez por modestia, como "testigo y actor" cuando en realidad fue generador y motor de este proceso. Ello lo habilita, sin duda, a introducirse en esta historia como su propia "aventura académica" y contarla verazmente.

Descontamos que la lectura de la Historia de la Oncología Médica en el Uruguay aporte a las nuevas y no tan nuevas generaciones de oncólogos el fundamento de la existencia de la especialidad, la necesidad de saber de dónde partimos y hacia donde nos dirigimos, que seguramente será como se dice en la dedicatoria "al encuentro médico-paciente".

DR. ALBERTO VIOLA DRA. GRACIELA SABINI

OncoVol3_2_2011.indb 3 04/09/2012 01:16:37 a.m.



PREFACIO

Cursando el año 2008 fui invitado por el Departamento de Historia de la Medicina de la Facultad de Medicina de la Universidad de la República, bajo la dirección del Prof. Dr. Fernando Mañé Garzón, para dictar una conferencia sobre Historia de la Oncología, dentro del ciclo de Historia de las Especialidades Médicas.

Considerando que la Oncología es una especialidad de confluencia, propuse entonces hacer una presentación conjunta con cirujanos y oncólogos radioterapeutas. Los organizadores entendieron que ambas especialidades tienen su espacio propio, por lo cual acordamos en limitar la exposición, específicamente, a la Historia de la Oncología Médica en el Uruguay. Dicha presentación se realizó el 11 de noviembre de 2008 y constituye la base documental de esta publicación.

Mi larga pertenencia al ámbito académico, ocupando la Dirección del Servicio de Oncología Clínica desde su creación en 1987 hasta el año 2004, mi actuación como Vicepresidente de la Comisión Honoraria de Lucha Contra el Cáncer en representación de la Facultad de Medicina y el desempeño en la Dirección del Programa Nacional de Control del Cáncer del Ministerio de Salud Pública desde su creación en el año 2005 hasta el presente, me han hecho sentir la responsabilidad de aceptar el desafío de escribir esta pequeña historia y trasmitir a las nuevas generaciones los antecedentes, los esfuerzos, los desencuentros y los logros de esta empresa colectiva, a la que tantos colegas han contribuido.

La génesis de la especialidad no estuvo exenta de dificultades, conflictos y enfrentamiento entre áreas de poder que, por razones de respeto a las posibles interpretaciones, no son recogidas en esta relación de hechos.

El período seleccionado, si bien es arbitrario, se corresponde con el marco temporal en que esta joven especialidad se reconoce en el mundo y en nuestro país. Se presentan, cronológicamente, algunos documentos que constituyen piezas fundamentales en la creación y desarrollo de la especialidad.

La publicación se centra en los antecedentes que condicionaron la aparición de la especialidad en nuestro país y los hechos concurrentes, administrativos, reglamentarios, político-sanitarios y académicos que fundamentaron su reconocimiento y posterior desarrollo. Específicamente se omiten referencias a los aspectos tecnológicos y científicos que acontecieron durante dicho período, los que se serán tema para que nuevas generaciones de Oncólogos Médicos desarrollen.

Señalaba en aquella presentación, y se reitera a lo largo del texto, que la condición de testigo privilegiado de dicho período hace muy difícil separar lo que es historia de testimonio y se advierte, nuevamente, al lector sobre eventuales sesgos en el desarrollo del tema, fruto de la inevitable condición de actor de muchos de los eventos relatados.

Todos aquellos que han contribuido a la creación y desarrollo de la Oncología Médica como especialidad en nuestro medio merecen el mayor reconocimiento y será la memoria colectiva quien le asigne a cada uno el lugar que le corresponda.

DR. IGNACIO MIGUEL MUSÉ

Temodal®

Temozolamida original

prolonga la sobrevida

única temozolamida original con experiencia comprobada

Laboratorio Tresul S.A.
Av. Centenario 2989
TeleFax: 2487 4108
2486 3683 - 2486 3747
Atención al cliente: 0800 8313
tresul@adinet.com.uy

LABORATORIO TRESUL
Schering-Plough·MSD

Votrient®
pazopanib

Haciendo que cada día valga la pena

- VOTRIENT® retrasa de manera efectiva la progresión del cáncer de células renales avanzado
- VOTRIENT® está indicado para el tratamiento de primera línea del cáncer avanzado de células renales y en pacientes que recibieron tratamiento previo con citoquinas para la enfermedad avanzada.

- Pazopanib está recomendado como primera línea de tratamiento por NICE (National Institute for Health and Clinical Excellence) y las guías internacionales NCCN (National Comprehensive Cancer Network) 2011.

Referencias:
- Información de prescripción
- Pazopanib for the first-line treatment of advanced renal cell carcinoma, February 2011. Acceso en www.nice.org.uk.
- NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines). Kidney Cancer. Version 1.2011. Acceso en www.nccn.org.

VTNT UY PUB/07 11/DM 081

Mayor información a disposición en el Dpto. Médico de **GlaxoSmithKline Uruguay S.A.**, Salto 1105, Montevideo, Uruguay. Teléfono 2419 8333, Fax 2418 8063. **www.gsk.com**

gsk GlaxoSmithKline Oncología

Publicación de la Cátedra de Oncología Clínica

Montevideo, Uruguay

2012

Gramón Bagó

NOVARTIS

GLENMARK

- Docetaxel
- Anastrozol
- Paclitaxel
- Carboplatino
- Cisplatino
- Irinotecan
- Ác. Zoledrónico
- Megestrol
- Oxaliplatino
- Letrozol
- Pamidronato
- Etopósido
- Doxorrubicina
- Epirrubicina
- Ciproterona
- Bicalutamida
- Leucovorina
- Mesna

arcos

Br. J. Batlle y Ordóñez 2991 - Tel.: 2487 51 33* Fax: 2487 02 39 - ventas@arcos.com.uy – www.arcos.com.uy

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

La aprobación de la FDA (Junio del 2010) se basó en el estudio fase III randomizado TROPIC[1] (Tratamiento del Cáncer de Próstata Hormonorefractario tratado con Régimen previo de Taxotere); previo a su aprobación no existía tratamiento efectivo en esta situación.
Este estudio reclutó 755 pacientes en 26 países; todos los pacientes tenían un cáncer de próstata hormonorefractario y todos habían recibido previamente Docetaxel.
Se randomizaba a 2 brazos: cabazitaxel o mitoxantrona-prednisona (Fig 1)

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

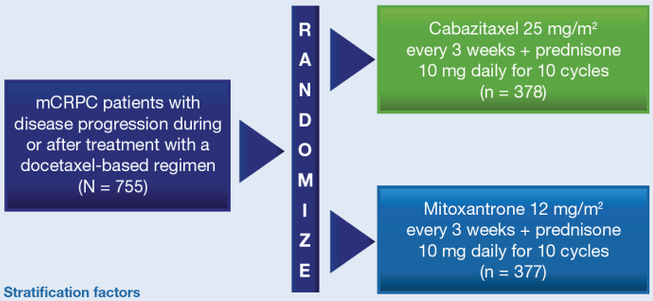
Un seguimiento más largo de la sobrevida (3/10) muestra que el cabazitaxel provee una ventaja significativa comparado con mitoxantrona-prednisona, independientemente de la dosis previa de Docetaxel recibida, número de regímenes previos de quimioterapia y del tiempo transcurrido hasta la progresión.
El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

La Sobrevida Media tomada desde la primer dosis de Docetaxel fue de 29.4 meses en el grupo de Cabazitaxel vs 25,0 meses en el grupo de Mitoxantrona-Prednisona (fig 4).
Los efectos adversos G3-4 más frecuentes (5%) fueron neutropenia, leucopenia, anemia, neutropenia febril, diarrea, fatiga y astenia.

SANOFI

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

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



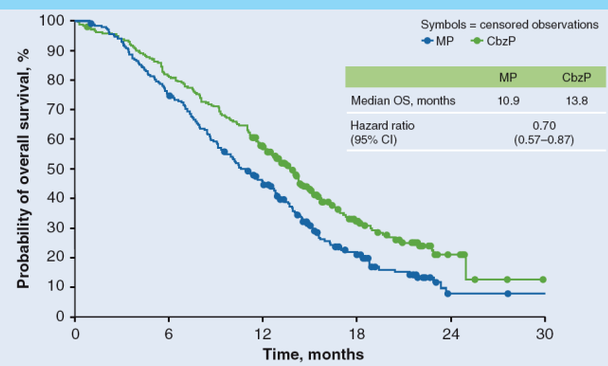
Stratification factors

- ECOG PS (0/1 vs 2).
- Measurable vs non-measurable disease.

Premedication

- Premedication in the cabazitaxel group: antihistamine, steroid and H_2 antagonist administered by intravenous infusion at least 30 minutes prior to each dose of cabazitaxel.
- Antiemetic prophylaxis was administered when necessary.

ECOG PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Score; mCRPC = metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer

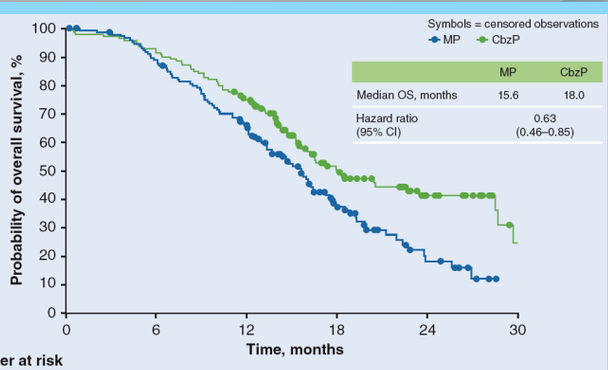


	MP	CbzP
Median OS, months	10.9	13.8
Hazard ratio (95% CI)	0.70 (0.57–0.87)	

Number at risk

CbzP	239	194	130	44	9	0
MP	230	172	98	33	2	1

MP = mitoxantrone + prednisone/prednisolone; CbzP = cabazitaxel + prednisone/prednisolone; OS = overall survival



	MP	CbzP
Median OS, months	15.6	18.0
Hazard ratio (95% CI)	0.63 (0.46–0.85)	

Number at risk

CbzP	139	127	101	46	19	4
MP	147	128	90	34	9	0

MP = mitoxantrone + prednisone/prednisolone; CbzP = cabazitaxel + prednisone/prednisolone; OS = overall survival

Discontinuation reason, n (%)	MP (n = 26)	CbzP (n = 22)
Adverse event	1 (4)	4 (18)
Completed study treatment period	2 (8)	9 (41)
Disease progression	18 (69)	8 (36)
Other reason	1 (4)	0
Subject request	3 (12)	0
Unknown	1 (4)	1 (5)

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

Suprimun

Micofenolato mofetilo

Primer producto uruguayo

aprobado para su comercialización

en la Unión Europea

LABORATORIOS CLAUSEN

HACER LO QUE IMAGINAMOS, ES CRECER

www.clausen.com.uy

PLANTA FARMACÉUTICA DE ALTA TECNOLOGÍA

IRESSA:
Mejorando resultados al enfocarse en pacientes EGFR+ con cáncer de pulmón no microcítico (CPNM)

AstraZeneca
ONCOLOGÍA

Estudio de Mutaciones
SAP
SERVICIO DE ATENCIÓN PERSONALIZADA
0800 8617

IRESSA™
gefitinib

OncoVol3_2_2011.indb 11 04/09/2012 01:16:50 a.m.

12º CONGRESO URUGUAYO DE ONCOLOGIA

PRIMER CURSO INTERNACIONAL DE NEURO-ONCOLOGIA

5ª REUNION DE LA RED DE BANCOS DE TUMORES DE LATINOAMERICA Y EL CARIBE (RINC-UNASUR)

7ª JORNADA DE ENFERMERIA ONCOLOGICA

Montevideo, 30 de agosto de 2012.

Estimados socios de la **SOMPU**
Estimados lectores de la R**evista de la Cátedra de Oncología Clínica**

Como ya es tradicional y cada dos años, en el presente año se realizará el Congreso Uruguayo de la Sociedad de Oncología Médica y Pediátrica del Uruguay (SOMPU), actividad científica oncológica más importante de nuestro país. El 12º Congreso Uruguayo de Oncología se realizará en el LATU del 21 al 24 de noviembre. En esta oportunidad se ha agregado un día más y el 21 de noviembre se realizará el "Primer Curso Internacional de Neuro-oncología". En forma paralela y por primera vez en el Uruguay, se realizará la 5ª Reunión de la Red de Bancos de Tumores de Latinoamérica y el Caribe (RINC-UNASUR), los días 21 y 22 de noviembre en el Club de los Industriales (anexo al LATU).

El viernes 23 de noviembre se realizará la 7ª Jornada de Enfermería Oncológica en el Club de los Industriales, donde se dará el marco adecuado para la presentación de avances en el área de la enfermería oncológica, así como la presentación de trabajos científicos.

Se está elaborando un nutrido programa científico, que abarcará los temas habituales como cáncer de mama, pulmón y urogenitales, así como otros menos frecuentemente abordados, pero que por los avances o presencia de destacados invitados, es un buen motivo para su encare terapéutico, como los tumores del SNC, sarcomas, GIST y cáncer en el anciano, entre otros. Se contará también con la posibilidad de presentar trabajos científicos en forma de temas libres y pósters, por lo cual desde ya los estamos invitando a trabajar en esa dirección.

Los simposios patrocinados por la industria farmacéutica, así como el espacio FLASCA, completarán las actividades científicas, sin perjuicio de otras actividades que se puedan agregar al programa en desarrollo.

El curso de Neuro-oncología abarcará el estudio y tratamiento de los tumores cerebrales tanto del adulto, como del niño, por lo cual será un buen motivo para interactuar con los colegas de Onco-pediatría.

Dentro del programa de los Bancos de Tumores, se destacan temas relacionados a la investigación, regulación nacional e internacional, consentimiento informado y aspectos bioéticos referente a temas no resueltos.

Entre los invitados extranjeros en el 12º Congreso Uruguayo de la SOMPU, destacamos:

- Dra. **Sandra Swain** (USA), actual Presidente de ASCO.
- Dr. **Jean-Yves Blay** (Francia), actual Presidente de la EORTC.
- Dr. **Jean-Pierre Droz** (Francia), ex Presidente de la SIOG.
- Dr. **Gregory Cairncross** (Canadá), co-autor de múltiples estudios clínicos en el área de la Neuro-oncología, especialmente conocimiento de la deleción de 1p 19q en el oligodendroglioma y su quimiosensibilidad.
- Dra. **Gloria Roldán** (Adj. Universidad de Calgary-Canadá).
- Dr. **Jonathan Finlay** (Neuro-oncólogo-USA).
- Dra. **Leila Cardâo Chimelli** (Neuro-patóloga-Brasil).
- Dr. **Carlos Barrios** (Brasil).
- Dr. **Carlos Silva** (Argentina).

Esperando verlos pronto y seguir trabajando por nuestra Sociedad de Oncología, les saluda atentamente.

DR. ROBINSON RODRÍGUEZ
Presidente de la SOMPU

Cáncer de recto–bajo

Observar y esperar

Dr. Ruben Daniel Varela Palmer[1], Dr. César Canessa Sorin[2], Dr. Rubens Neirotti Rivero[3], Dra. Daisy Segura Díaz[4], Dr. Justino Zeballos Jiménez de Aréchaga[5], Dra. Silvana Signorelli Bertoni[6]

1. Profesor Agregado de Clínica Quirúrgica "A". 2. Profesor Agregado de Clínica Quirúrgica "B". 3. Profesor Agregado de Clínica Quirúrgica "F". 4. Ex Profesor Adjunto de Clínica Quirúrgica "1". 5. Profesor Adjunto de Clínica Quirúrgica "B". 6. Ex Asistente de Oncología Clínica. 1 a 6: Facultad de Medicina, UDELAR

Resumen

Se presenta una serie de ocho pacientes portadores de adenocarcinoma de recto bajo, cuyos estadios iniciales oscilaron entre un T2N1 y T3N1, tratados con radioquimioterapia neoadyuvante. Ocho semanas después de finalizado dicho tratamiento fueron re–estadificados, presentando todos una respuesta clínica completa. Con el consentimiento debidamente informado se los sometió a un seguimiento clínico, endoscópico e imagenológico estricto. Siete de ellos mantienen una respuesta completa con un intervalo libre de enfermedad que oscila entre los 11 meses y 31 meses. Uno de ellos a los 17 meses tuvo una recidiva que fue rescatada quirúrgicamente. En el momento de escribir este informe la mortalidad es 0%.

Es posible adoptar esta conducta si se define con precisión la respuesta clínica completa, los métodos de seguimiento de los pacientes y si estos últimos se comprometen con el mismo. Es necesario explorar nuevos métodos de tratamiento neoadyuvante y realizar ensayos clínicos prospectivos para optimizar los resultados finales.

Palabras claves: cáncer de recto bajo, neoadyuvancia, respuesta completa.

Trabajo realizado en la UNIDAD DE COLOPROCTOLOGÍA de la *Asociación Española Primera de Socorros Mutuos*.
Montevideo Uruguay.
Dr. Ruben Daniel Varela Palmer.
Florencio Escardó 1365 (CP 11700)
Email: danivare@adinet.com.uy

Introducción

El cáncer de recto bajo es el que se localiza a menos de 7 centímetros de distancia de la margen anal. Es el tumor que puede palparse en el examen del tacto rectal. Durante la mayor parte del siglo XX el tratamiento del mismo fue fundamentalmente quirúrgico. Recién a finales del siglo se comenzaron a emplear tratamientos multimodales que asociaban a la cirugía la radioterapia y la quimioterapia, o la combinación de ambas, con la finalidad que disminuir la elevada tasa de recurrencia locorregional de la enfermedad.

En la década de 1990 el esquema de radioquimioterapia neoadyuvante fue imponiéndose por demostrar más ventajas: actúa sobre un tumor mejor oxigenado; al disminuir su tamaño y bajar eventualmente el estadio puede mejorar la tasa de resecciones con márgenes libres y conservación del esfínter; además la cirugía extrae el órgano irradiado, evita la irradiación de asas delgadas en la pelvis operada. No obstante, no está exenta de morbilidad y efectos colaterales y particularmente se cuestiona el riesgo de sobretratar aquellos pacientes en que una cirugía óptima (resección mesorrectal con márgenes libres) pudiera ser suficiente.

Actualmente, las indicaciones de tratamiento neoadyuvante más aceptadas incluyen pacientes portadores de carcinomas avanzados de recto medio y bajo (subperitoneal), T3–4, N1–2, M0, potencialmente curables y operables.

Para el caso de los tumores del recto bajo la intervención quirúrgica a plantear suele corresponder a una amputación abdomino–perineal o cuando existe margen oncológico, resecciones anteriores bajas y ultrabajas de recto con distintas variables de recons-

OncoVol3_2_2011.indb 13 04/09/2012 01:16:50 a.m.

trucción. La amputación de recto es una cirugía que si bien puede ser necesaria para curar la enfermedad, puede tener un impacto funcional, físico y sicológico devastador en la vida del paciente. La disminución del tamaño tumoral, resultante del empleo de la neoadyuvancia, impulsó a los cirujanos a realizar técnicas quirúrgicas conservadoras del aparato esfinteriano, disminuyendo los márgenes de resección distal. Los resultados funcionales finales de estos esfuerzos quirúrgicos no han sido del todo satisfactorios, sobre todo en pacientes añosos o irradiados con dosis plenas. El síndrome de resección anterior baja, urgencia defecatoria, defecación imperiosa y fraccionada, polidefecación y algún grado de incontinencia es prácticamente una constante funcional durante los primeros dos años de postoperatorio.

A finales de la década de 1990 comienzan a publicarse artículos que comunican respuestas patológicas completas (pT0 N0) en pacientes sometidos a cirugía radical luego de radioquimioterapia neoadyuvante.[1–4]

Frente a tales observaciones, el grupo liderado por Habr–Gamma del Hospital de Clínicas de San Pablo, Brasil, cuestiona la indicación de cirugía en pacientes sin evidencia de tumor remanente, "curado" por la radioquimioterapia y la necesidad de re–estadificar luego de finalizado el tratamiento neoadyuvante. Desde entonces se comenzó a seleccionar pacientes respondedores y a seguir estrechamente su evolución; se observó que hasta un 20% de los casos mantenía una respuesta consolidada al año de finalizada la neoadyuvancia. Sin embargo, el restante 80% de los pacientes que se seguía vigilando se operaría con posterioridad, en un tiempo variable luego de finalizado el tratamiento radioquimioterápico. Los pacientes sometidos a cirugía de rescate demostraron sobrevidas comparables a aquellos de similar estadio tratados con cirugía primaria.

Inspirados en estos conceptos y ante la publicación de resultados con seguimientos más prologados en el último decenio[3,4], comenzamos a incluir dentro de las opciones terapéuticas a pacientes con respuesta clínica completa, el planteo de la conducta de "esperar y observar".

Los objetivos de este trabajo son: difundir en los ambientes oncológico y quirúrgico de Uruguay este nuevo encare terapéutico, mostrar los resultados de esta conducta en la experiencia inicial del grupo y estimular la búsqueda de nuevas estrategias de tratamiento de esta enfermedad.

Material y métodos

Se realizó un estudio de corte transversal entre diciembre de 2006 y octubre de 2011. A través de la base de datos llevada en forma prospectiva en la Unidad de Coloproctología de la Asociación Española Primera de Socorros Mutuos, Montevideo, Uruguay, se identificó a los pacientes tratados con diagnóstico de cáncer de recto. Fueron incluidos en el análisis aquellos que recibieron tratamiento oncológico neoadyuvante en base a radioquimioterapia concurrente y re–evaluados luego de 8 semanas de finalizada, presentaron una respuesta clínica completa, realizándoseles un seguimiento clínico y paraclínico.

Todos los pacientes eran portadores de un adenocarcinoma de recto bajo diagnosticado por biopsia endoscópica y estudio anatomopatológico confirmatorio.

Se estadificó su enfermedad utilizando mayormente la TC de la pelvis y en alguno de ellos la ecografía endo–rectal. Se utilizó la clasificación internacional de la TNM para su estadificación pre y postneoadyuvancia.

Todos los pacientes tenían los siguientes criterios de indicación para realizar la neoadyuvancia:

Tumores avanzados de recto bajo a menos de 7 cm de la margen anal. T3–4, N1–2 M0 y T2 que requirieran amputación de recto, en pacientes sin contraindicaciones precisas para la radioquimioterapia.

El plan más utilizado de neoadyuvancia fue el de Radioterapia con acelerador lineal a dosis total de 5040 cGy en fracciones diarias durante cinco semanas. Durante la primera y quinta semana se agregó la infusión de 5Fu como radiosensibilizador. En algunos pacientes se utilizó capecitabine vía oral.

Fueron reevaluados a las ocho semanas luego de finalizada la neoadyuvancia mediante:

1. Examen clínico con el tacto rectal.
2. Anoscopía o rectosigmoidoscopia.
3. Revisión quirúrgica con anestesia general.
4. Biopsia endoscópica o quirúrgica y estudio anatomopatológico de cualquier lesión cicatrizal o ulcerada remanente.
5. Dosificación de CEA.
6. Imagenología (TC y RM pelvianas, ecografía endo–rectal).

Fue considerada como *respuesta clínica completa* la desaparición del tumor manifestada por ausencia de síntomas y la no palpación del mismo en el tacto rectal. La persistencia de cualquier cicatriz, irregularidad de la mucosa o ulceración, fue sometida a biopsia endoscópica o quirúrgica y estudio histopatológico.

La periodicidad de los controles fue de una vez al

OncoVol3_2_2011.indb 14 04/09/2012 01:16:50 a.m.

mes durante los primeros seis meses y cada dos o tres meses el segundo semestre y el segundo año.

A cada uno de los pacientes se le informó detalladamente de las alternativas terapéuticas que podían ser aplicadas para cada caso en particular. Se podía optar por la cirugía primaria que implicaba en casi todos los casos una amputación abdominoperineal o la implementación de un plan de neoadyuvancia con una reevaluación al finalizar la misma. A los que mostraban una respuesta clínica y paraclínica completa se les ofreció la posibilidad de realizarles cirugía radical o continuar con una estrecha vigilancia de su enfermedad. Esta última opción se formuló en forma muy cuidadosa y explicando detalladamente las características del seguimiento y su periodicidad, y exigiendo el compromiso de cumplimiento por parte del paciente y la firma del consentimiento informado.

Resultados

De un total de 95 pacientes enviados a la Unidad con diagnóstico de adenocarcinoma de recto, fueron identificados 8 pacientes (6 hombres, 2 mujeres edad media 68, rango 66–75 años) que presentaron una respuesta clínica completa. Todos eran portadores de adenocarcinomas moderadamente diferenciados de recto bajo a menos de 7 cm del margen anal, Tabla 1. En la Tabla 2 se muestran los estadios tumorales en el momento del diagnóstico. En la Tabla 3 se muestran los regímenes de tratamiento radioquimioterápico utilizados. En la tabla 4 se muestran los distintos exámenes utilizados para el seguimiento y su periodicidad. Finalmente, en la tabla 5 se muestran los intervalos libres de enfermedad y la mortalidad.

Un paciente presentó una recaída local y fue sometido a cirugía de rescate a los 17 meses de finalizada la neoadyuvancia. Dicha operación fue una amputación abdominoperineal de recto.

Todos los pacientes se encuentran vivos y asintomáticos con controles negativos para su enfermedad en el momento de escribir este trabajo.

Discusión

Los resultados de esta experiencia inicial avalan la inclusión de la conducta de "*observar y esperar*" dentro de los planteos terapéuticos a ofrecer a aquellos pacientes portadores de adenocarcinomas de recto bajo sometidos a radioquimioterapia neoadyuvante, que demuestran una respuesta clínica completa. Para ello es muy importante:

TABLA 1. Generalidades

N 8 pacientes	
Sexo	6 masculinos, 2 femeninos
Edad promedio	68,5 años
Anatomía patológica	Adenocarcinoma moderadamente diferenciado
Localización anatómica	Igual o menos de 7 cm de la margen anal

TABLA 2. Estadio tumoral

Estadio tumoral	Número de pacientes
T2 N0	1
T3 NX	1
T3 N0	4
T3 N1	2

TABLA 3. Tratamiento neoadyuvante

Régimen	Número de pacientes
5040 cGY + 5FU	3
5040 cGY+ Capecitabine	3
4500 cGY+ 5FU	2

TABLA 4. Exámenes de seguimiento

CEA	100%
RSC + biopsia	100 %
Biopsia quirúrgica	50%
TC de pelvis	100%
Ecografía endo–rectal	20%

TABLA 5. Resultados

Intervalo libre de enfermedad menos de 12 meses	1 paciente
Intervalo entre 12 y 31 meses	7 pacientes
Mortalidad	0

1. Seleccionar cuidadosamente los pacientes candidatos a neoadyuvancia.
2. Definir los criterios de respuesta clínica completa.
3. Contar con el consentimiento informado por parte del paciente y su compromiso de adhesión al seguimiento.
4. Estandarizar la forma y periodicidad del seguimiento.
5. Explicar al paciente de la posibilidad de cirugía de rescate en cualquier momento de su evolución.
   Es menester igualmente definir:
   - ¿qué es respuesta completa?
   - ¿cúal o cuales son los mejores métodos para confirmarla?
   - ¿establecer con antelación qué pacientes responderán?

OncoVol3_2_2011.indb 15 04/09/2012 01:16:50 a.m.

- ¿confirmar que la opción de observar y esperar no pone en riesgo el pronóstico vital del paciente?

A continuación presentamos nuestro esquema de manejo clínico propuesto de acuerdo a la evidencia disponible en los estudios publicados a la fecha.

Respuesta clínica completa

Se define como la desaparición del tumor manifestada por ausencia de síntomas y la no palpación del mismo en el tacto rectal. La persistencia de cualquier cicatriz, irregularidad de la mucosa o ulceración debe ser sometida a biopsia endoscópica o quirúrgica y estudio histopatológico.

Debe ser confirmada por un examen anoscópico o rectoscópico, el cual podrá observar:

a) Un área blanquecina en la zona donde se encontraba el tumor con aspecto cicatrizal.
b) La misma imagen anterior asociada a telangiectasias.
c) Un área de aplanamiento de pliegues con imagen de rigidez localizada.

Otros hallazgos endoscópicos como ulceraciones profundas, con o sin centro necrótico, lesiones ulceradas de bordes prominentes, nódulos o estenosis firmes e infranqueables deben ser considerados potenciales respuestas incompletas.

Métodos de confirmación diagnóstica

Es importante corroborar la respuesta completa, tanto local como regionalmente y a distancia.

En lo local hemos utilizado la biopsia endoscópica seriada de las zonas sospechosas. Algunos autores no recomiendan su utilización rutinaria ya que consideran que son muestras superficiales en la mayoría de las veces. Hemos realizado, en concordancia con varios autores, la realización de biopsias quirúrgicas de espesor total de cualquier zona sospechosa.[10] Ésta tiene como principal inconveniente el retraso en la cicatrización (por asentar en la zona de máxima irradiación) con eventuales síntomas como supuración, gleras y tenesmo rectal post procedimiento.

En lo regional es importante descartar la existencia de adenopatías tumorales regionales persistentes. Se han descripto porcentajes de 0 a 7% de adenopatías positivas en los pacientes sometidos a cirugía con respuesta clínica completa. En este sentido se han utilizado métodos de diagnóstico por imagen como la TC de la pelvis, la RM y últimamente el PET SCAN.[12] La ecografía endo–rectal también se ha ensayado en tal sentido. Al momento no existen estudios disponibles que demuestren ventaja alguna de un procedimiento en particular sobre otro.

La dosificación seriada del CEA ha demostrado real valor en el seguimiento de estos pacientes.

¿Con que periodicidad se controlan los pacientes?

No hay guías disponibles que definan el mejor seguimiento de estos pacientes. Nuestro grupo a adoptado las siguientes directivas:

- Durante el primer semestre de finalizada la neoadyuvancia los pacientes son vistos una vez por mes y examinados con tacto rectal y rectoscopía.
- Durante el segundo semestre son examinados cada dos meses.
- En cada ocasión en que el examen del paciente detecte zonas sospechosas, se realizan biopsias endoscópicas o quirúrgicas.
- Dosificación de CEA cada tres meses durante el primer año.
- Imagenología de pelvis (TC, RM) para detectar compromiso ganglionar cada 6 meses.

¿Cuándo comenzar el seguimiento?

Existe controversia en definir el tiempo de espera para evaluar la respuesta al tratamiento quimioradiante neoadyuvante, dado que la mayor respuesta se observa en forma diferida a la finalización del mismo. Nosotros adoptamos la conducta de re–estadificar a estos pacientes ocho semanas después de haber finalizado la neoadyuvancia. En pacientes que presentan respuestas significativas con pequeñas ulceraciones remanentes, pueden ser revalorados hasta las doce semanas para definir la conducta

¿Qué pacientes responderán a la neoadyuvancia en forma completa?

Es un tema de enorme interés aún no resuelto. No existen estudios que hayan demostrado la existencia de marcadores específicos en este sentido, aunque hay varios en proceso de investigación.[11] Por el momento debe esperarse para contar específicamente con factores predictivos seguros.

¿Al "esperar y observar" se pone en riesgo el pronóstico vital?

Desafortunadamente, la evidencia disponible en este aspecto trascendental al momento de ofrecer al paciente la opción de "*esperar y observar*" o someterlo a ci-

OncoVol3_2_2011.indb 16 04/09/2012 01:16:51 a.m.

rugía es limitada; la experiencia comunicada por Habr Gamma[5] parece demostrar que la sobrevida de aquellos pacientes que deben rescatarse con cirugía es comparable por estadio a la de aquellos que recibieron cirugía primaria. El bajo número de pacientes incluidos en la mayoría de las series y la falta de estudios prospectivos y randomizados con seguimiento a largo plazo, es el aspecto más criticado por aquellos autores que consideran que aún debe manejarse como una opción solo para aquellos pacientes que rechazan la cirugía y/o con de elevado riesgo para una cirugía radical.[9,13,14]

Conclusiones

De acuerdo a los resultados mencionados se podría considerar la conducta de "*esperar y observar*" (cuando se ve una respuesta clínico–patológica completa posterior al tratamiento quimiorradioterápico neoadyuvante en cáncer de recto) en el marco de un Comité de Tumores, conformado de manera interdisciplinaria.

Es importante definir con claridad en qué consiste la respuesta clínica completa y estandarizar los métodos diagnósticos que la confirmen, así como los protocolos de seguimiento clínico y paraclínico de estos pacientes.

Es necesario explorar nuevo métodos de tratamiento neoadyuvante (drogas nuevas o asociaciones nuevas) para optimizar sus resultados y difundir esta nueva modalidad terapéutica dentro de nuestro ámbito quirúrgico y oncológico.

Bibliografía

1. Habr–Gama A, de Souza PM, Ribeiro U, et al. Low rectal cancer: impact of radiation and chemotherapy on surgical treatment. Dis Colon Rectum 1998;41:1087–96.
2. Hiotis SP, Weber SM, Cohen AM, et al. Assessing the predictive value of clinical complete response to neoadjuvant therapy for rectal cancer: an analysis of 488 patients. J Am Coll Surg 2002;194:131–5.).
3. Habr–Gama A, de Souza PM, Ribeiro U, et al. Multimodality therapy in low rectal cancer: long–term outcome of complete responders. Dis Colon Rectum 2001;44:A18.
4. Habr–Gama A, Pérez RO, Nadalin W, Sabbaga J, Ribeiro U Jr, Silva e Sousa AH Jr et al. Operative versus nonoperative treatment for stage 0 distal rectal cancer following chemoradiation therapy: long–term results. Ann Surg 2004; 240: 711–717.)
5. Habr–Gama (Habr–Gama A, Perez RO. Non–operative management of rectal cancer after neoadjuvant Chemoradiation. British Journal of Surgery 2009; 96: 125–127)
6. Habr–Gama A, Pérez RO, São Julião GP, Proscurshim I, Gama–Rodrigues J. Nonoperative approaches to rectal cancer: a critical evaluation. Semin Radiat Oncol. 2011 Jul;21(3):234–9.
7. Habr–Gama A, Perez R, Proscurshim I, Gama–Rodrigues J. Complete clinical response after neoadjuvant chemoradiation for distal rectal cancer. Surg Oncol Clin N Am. 2010 Oct;19(4):829–45.
8. Glynne–Jones R, Wallace M, Livingstone JI, Meyrick–Thomas J. Complete clinical response after preoperative chemoradiation in rectal cancer: is a "wait and see" policy justified? Dis Colon Rectum. 2008 Jan;51(1):10–9; discussion 19–20. Epub 2007 Nov 28.
9. Garcia–Aguilar J, Shi Q, Thomas CR Jr, Chan E, Cataldo P, Marcet J, Medich D, Pigazzi A, Oommen S, Posner MC. A Phase II Trial of Neoadjuvant Chemoradiation and Local Excision for T2N0 Rectal Cancer: Preliminary Results of the ACOSOG Z6041 Trial. Ann Surg Oncol. 2011 Jul 14. [Epub ahead of print]
10. Belluco C, De Paoli A, Canzonieri V, Sigon R, Fornasarig M, Buonadonna A, Boz G, Innocente R, Perin T, Cossaro M, Polesel J, De Marchi F. Long–Term Outcome of Patients with Complete Pathologic Response after Neoadjuvant Chemoradiation for cT3 Rectal Cancer: Implications for Local Excision Surgical Strategies. Ann Surg Oncol. 2011 Jun 21. [Epub ahead of print]
11. Edden Y, Wexner SD, Berho M. The use of molecular markers as a method to predict the response to neoadjuvant therapy for advanced stage rectal adenocarcinoma. Colorectal Dis. 2011 Jun 16. doi: 10.1111/j.1463–1318.2011.02697.x. [Epub ahead of print]
12. Chennupati SK, Quon A, Kamaya A, Pai RK, La T, Krakow TE, Graves E, Koong AC, Chang DT. Positron Emission Tomography for Predicting Pathologic Response After Neoadjuvant Chemoradiotherapy for Locally Advanced Rectal Cancer. Am J Clin Oncol. 2011 Mar 17. [Epub ahead of print]
13. De Campos–Lobato LF, Geisler DP, da Luz Moreira A, Stocchi L, Dietz D, Kalady MF. Neoadjuvant therapy for rectal cancer: the impact of longer interval between chemoradiation and surgery. J Gastrointest Surg. 2011 Mar;15(3):444–50. Epub 2010 Dec 8.
14. Kerr S F, S. Norton, R. Glynne-Jones Delaying surgery after neoadjuvant chemoradiotherapy for rectal cancer may reduce postoperative morbidity without compromising prognosis J Gastrointest Surg. 2011 Jul;15(7):1292; author reply 1293.

OncoVol3_2_2011.indb 17 04/09/2012 01:16:51 a.m.

Trabajo de Postgrado

Neutropenia febril

Revisión de la literatura a propósito de un Caso Clínico

Dra. Valeria González*, Dr. Carlos Meyer*

* Postgrado Oncología Clínica, Cátedra de Oncología Clínica, Hospital de Clínicas, Facultad de Medicina de la República Oriental del Uruguay

Resumen

La neutropenia febril (NF) es un efecto secundario importante de algunos planes de quimioterapia (QT) con una morbimortalidad significativa. Sin embargo, la mortalidad relacionada a NF ha disminuido en forma sostenida con el advenimiento de los factores estimulantes de colonias, los planes antibióticos de amplio espectro utilizados así como el mayor conocimiento de los factores de riesgo para su desarrollo. La categorización de los pacientes con NF en grupos de riesgo de desarrollo de complicaciones por la misma y el conocimiento de los microorganismos más frecuentemente involucrados, permite realizar un tratamiento más individualizado y costo–efectivo.

Comentaremos al final de este trabajo un caso clínico de NF en vistas a analizar las categorías de riesgo y las opciones de manejo terapéutico de acuerdo a las mismas.

Palabras claves: neutropenia febril, quimioterapia, categorías de riesgo

Introducción

La NF es un efecto secundario importante de algunos planes de quimioterapia (QT). La misma está asociada con una morbimortalidad significativa y puede requerir la reducción o demora de la siguiente dosis de QT, con las eventuales implicancias en el resultado del tratamiento, lo que cobra especial relevancia en los tratamientos adyuvantes. El riesgo de desarrollar NF depende de la severidad y duración de la neutropenia inducida por la QT, así como de una serie de factores del paciente, del tratamiento y ambientales.[1]

Las enfermedades infecciosas son una causa importante de morbimortalidad en pacientes con cáncer. En ciertos casos, la enfermedad maligna por si sola puede predisponer a los pacientes a infecciones recurrentes o severas. La neutropenia se reconoce hace décadas como un factor de riesgo mayor para el desarrollo de infecciones en pacientes con cáncer que se someten a QT. Estrategias efectivas para anticipar, prevenir y manejar las complicaciones infecciosas en pacientes oncológicos neutropénicos han llevado a mejores resultados.[4]

La mortalidad relacionada a NF ha disminuido en forma sostenida con el advenimiento de los factores estimulantes de colonias de granulocitos (G–CSF, por sus siglas en inglés), los planes antibióticos (ATB) de amplio espectro utilizados, así como el mayor conocimiento de los factores de riesgo para el desarrollo de esta complicación. Las tasas de mortalidad global son de aproximadamente un 5% en pacientes con tumores sólidos (1% en pacientes de bajo riesgo) y tan altas como 11% en algunas neoplasias hematológicas.[2]

OncoVol3_2_2011.indb 18 04/09/2012 01:16:51 a.m.

Definición

Acorde con lo establecido en las principales guías internacionales, la definición debe dividirse en dos partes: establecer los parámetros de temperatura que consideraremos fiebre, y los valores de recuento de neutrófilos que definiremos como neutropenia.

Definimos fiebre como una medida única de temperatura oral ≥ 38,3°C, o la constatación de temperatura oral ≥ 38,0°C por más de una hora sin causa evidente.[4] Si se prefiere utilizar la axila para realizar la medición de temperatura, definiremos fiebre con valores >38,5°C por más de una hora.[7]

Definiremos neutropenia, en el contexto de NF, como un recuento absoluto de neutrófilos < 500/mcL o un recuento absoluto de neutrófilos < 1000/mcL cuando se predice una disminución a valores < 500/mcL en las siguientes 48 horas.[4]

Factores predisponentes del paciente para el desarrollo de neutropenia

- La edad: pacientes mayores de 65 años presentan un mayor riesgo.
- Antecedente de haber recibido QT o radioterapia (RT).
- Neutropenia o infección preexistente.
- Tumores que involucren la medula ósea.
- Pobre performance status.
- Comorbilidades como insuficiencia renal o hepática: especialmente la hiperbilirrubinemia.
- Antecedente de cirugía reciente.

Factores predisponentes del paciente para el desarrollo de infecciones

- Neutropenia: el riesgo de infección es proporcional al grado de neutropenia, una vez que el recuento absoluto de neutrófilos es menor a 1000/mcL.
- Mucositis: la mucositis severa es un factor de riesgo conocido para el desarrollo de infección por estreptococos del grupo viridans.
- Pacientes esplenectomizados: tienen riesgo de sepsis principalmente por bacterias encapsuladas (*Streptococcus pneumoniae, Haemophilus influenzae* y *Neisseria meningitidis*). Se recomienda la triple vacunación contra *S. pneumoniae*, *N. meningitidis* y *Haemophilus influenzae* tipo b idealmente dos semanas antes de la esplenectomía o a los 14 días del postoperatorio, con revacunación a intervalos de entre 3 y 5 años.
- Uso de corticoesteroides: el riesgo de infección va en relación a la dosis y duración del tratamiento corticoideo.[4]

Categorías de riesgo para el desarrollo de NF

Debe categorizarse el riesgo de desarrollar NF previo al inicio del tratamiento en función de tipo de enfermedad, régimen de QT (altas dosis, dosis densa o tratamiento estándar), factores de riesgo del paciente e intención de tratamiento (adyuvante o paliativo).[5]

Basados en los regímenes de QT y los factores de riesgo del paciente, se distinguen tres categorías: de alto riesgo (> 20% de riesgo de NF), riesgo intermedio (10 a 20% de riesgo) y bajo riesgo (<10%).[5] (Cuadro 1).

Evaluación inicial

La evaluación inicial debe enfocarse en determinar los potenciales focos infecciosos y organismos causales, así como en valorar los riesgos individuales de los pacientes para desarrollar complicaciones infecciosas. Una correcta anamnesis y examen físico deben realizarse rápidamente, obtenerse cultivos según el caso clínico como luego se analizará, y comenzar con tratamiento ATB empírico.[4] Debe recordarse que los signos y síntomas infecciosos en pacientes neutropénicos pueden ser mínimos, particularmente en aquellos que reciben tratamiento con corticoides.[2]

Los focos infecciosos más frecuentes en los pacientes con NF (como tracto digestivo, piel, pulmones, oídos, senos paranasales, periné y accesos venosos) deben ser valorados exhaustivamente. Otros elementos importantes a considerar de la historia clínica incluyen comorbilidades mayores, medicación habitual, tiempo desde el último ciclo de QT, tratamientos ATB recibidos recientemente, así como exposición a infecciones en domicilio o ambiente laboral.[4]

La valoración inicial debe incluir hemograma completo, función renal, ionograma y hepatograma. La saturación de oxígeno y análisis de orina deberían considerarse dependiendo de los síntomas. La radiografía de tórax (RxTx) debe realizarse en todo paciente con signos o síntomas respiratorios; sin embargo, los hallazgos radiográficos pueden ser escasos o estar ausentes en pacientes neutropénicos con infección pulmonar.[4] (Cuadro 2).

Los cultivos deberán tomarse durante o inmediatamente luego de completada la evaluación inicial. Deben realizarse dos hemocultivos siguiendo alguna de las tres opciones que mencionamos a continuación:

1. Obtener uno por vía periférica y uno de un catéter venoso central (si existe).
2. Obtener ambos por vía periférica.
3. Obtener ambos del catéter central.

Un metaanálisis ha demostrado poca utilidad clí-

OncoVol3_2_2011.indb 19 04/09/2012 01:16:51 a.m.

CUADRO 1. Categorías de riesgo de desarrollar NF según tipo de tumor y plan de QT.

Categorías de riesgo de NF	Tipo de tumor	Plan de QT
Alto riesgo (>20%)	Vejiga	M–VAC
	Mama	Docetaxel – Trastuzumab Adriamicina – Ciclofosfamida → Paclitaxel Adriamicina – Taxanos TAC
	Esófago / Estómago	DCF
	Melanoma	Combinaciones de Dacarbazina o INF α
	Ovario	Topotecan
	Sarcoma	MAID (Mesna, Adriamicina, Ifosfamida, Dacarbazina)
	Pulmón a Células Pequeñas	Topotecan
	Testículo	PEB, VIP, TIP
Riesgo intermedio (10–20%)	Cáncer de Primitivo Oculto	Gemcitabine, Docetaxel
	Mama	Docetaxel, Epirrubicina, CMF AC→ Docetaxel AC→ Docetaxel – Trastuzumab FEC , Epirrubicina→ CMF Paclitaxel ,Vinorelbine
	Cuello Uterino	Cisplatino –Topotecan Topotecan Irinotecan
	Colorectal	FOLFOX
	Esófago / Estómago	Irinotecan–Cisplatino, ECF Epirrubicina–Cisplatino–Capecitabine
	Pulmón no Células Pequeñas	Cisplatino–Paclitaxel, Cisplatino–Vinorelbine, Cisplatino–Docetaxel, Cisplatino–Irinotecan, Cisplatino–Etoposido
	Ovario	Carboplatino–Docetaxel
	Pulmón a Células Pequeñas	Etoposido–Carboplatino
	Testículo	Etoposido–Cisplatino

CUADRO 2. Categorías de riesgo de desarrollar NF según tipo de tumor y plan de QT.

Evaluación inicial del paciente con NF	
Anamnesis	Comorbilidades, medicación, patología oncológica y estadío, plan de PQT y día del ciclo, ATBterapia reciente.
Examen físico completo	No olvidar mucosas, periné y accesos venosos.
Laboratorio	Hemograma, función renal, ionograma, hepatograma. Gasometría y examen de orina dependiendo de sintomatología.
Cultivos	Hemocultivos por 2. Dependiendo de sintomatología: urocultivo, lesiones de piel, coprocultivo.
Imágenes:	Rx Tx en caso de síntomas respiratorios.

nica en obtener cultivos de dos sitios en pacientes que presentan un acceso venoso funcionando correctamente.[10]

En ausencia de lesiones o signosintomatología, la realización en forma rutinaria de cultivos de narinas, orofaringe, orina, materias fecales y recto, raramente ayudan en el diagnóstico. Frente a diarrea con características infecciosas deberá valorarse la presencia de *C. difficile* en las materias. Los síntomas del tracto urinario deberían evaluarse por medio de examen de orina y urocultivo. La presencia de elementos fluxivos en sitios con accesos venosos requiere la realización de cultivos de los mismos. Para lesiones de piel deberá realizarse estudio microbiológico.[4]

Cultivos virales de lesiones cutáneas o mucosas pueden identificar al virus Herpes simple (VHS). Finalmente en aquellos pacientes con síntomas de infección respiratoria de causa viral, cultivos virales así como test rápido de antígenos virales en secreciones nasofaríngeas pueden ser útiles en períodos de epidemia local de dichos microorganismos.[4]

Según la clasificación internacional, los episodios de NF se dividen en:

OncoVol3_2_2011.indb 20 04/09/2012 01:16:51 a.m.

- Fiebre de origen indeterminado: no se logra identificar un foco infeccioso ni germen en el relevo bacteriológico. Representan un 60% de los casos de NF.
- Fiebre clínicamente documentada: existe un foco clínico evidente, pero no se logra aislar el germen responsable. Aproximadamente 10% de los casos de NF.
- Fiebre microbiológicamente documentada: se logra identificar el germen en presencia o no de un foco clínico evidente; 30% aproximadamente de las NF.

Un microorganismo responsable se identifica por lo tanto, sólo en 1/3 de los casos de NF, principalmente a través de los hemocultivos (95% de los casos).[11] Los gérmenes más frecuentemente involucrados son:

- Cocos G+ (50–70% de las bacteriemias): *Staphilococcus* coagulasa negativo, *Staphilococcus aureus* cuya puerta de entrada principal es un catéter central, y *Streptococcus* esencialmente de origen oral asociado a mucositis.
- Bacilos gramnegativos (30–50% de las bacteriemias): son sobre todo estas bacterias las que marcan la gravedad de las NF por el riesgo de complicaciones hemodinámicas. Los principales gérmenes son: *E. coli, Klebsiella, Pseudomonas aeruginosa,* y otras Enterobacterias.

  Las bacterias anaerobias son más difíciles de identificar por problemas técnicos (*Bacteroides, Clostridium difficile, Fusobacterium*).[11]

Evaluación del riesgo de complicaciones por NF

Los pacientes con NF representan una población heterogénea con diferente riesgo de desarrollar complicaciones severas. Los factores de riesgo clásicos para el desarrollo de dichas complicaciones son: la presencia de un foco infeccioso evidente, la presentación inicial con signos de shock, el germen implicado (*Pseudomonas aeruginosa* particularmente), el estadio de la enfermedad oncológica subyacente, el retraso en el comienzo del tratamiento o la inadecuación del mismo, así como la duración y la profundidad de la neutropenia.[11]

La mayor parte de los pacientes con NF responden rápidamente al tratamiento ATB empírico instituido sin sufrir complicaciones.[2] Diferentes estudios prospectivos han permitido identificar factores de bajo riesgo de desarrollar complicaciones severas en pacientes neutropénicos.[12–15] Dichos factores pueden dividirse en factores del paciente (clinicorradiológicos y de terreno) y factores biológicos; a saber:

- Factores del paciente: ausencia de patologías asociadas (digestivas, shock, distrés respiratorio, neumonía, infecciones profundas, signos de infección sistémica, chuchos, diabetes, etc.), temperatura axilar < 39°C, ausencia de dolor abdominal, buen estado general, ausencia de patologías neuropsiquiátricas, ausencia de infección en catéter, RxTx normal.
- Factores biológicos: cifras absolutas de neutrófilos > 100/mcL, cifras absolutas de monocitos > 100/mcL, duración estimada de la neutropenia < 7 días, hepatograma y función renal normales.

Si bien existen varias clasificaciones de riesgo, el score que parece adaptarse mejor a la práctica clínica fue desarrollado por la MASCC (*Multinational Association for Supportive Care in Cancer*), con el objetivo de identificar los pacientes con bajo riesgo de complicaciones.[11] Este permite valorar rápidamente el riesgo antes de acceder al resultado del hemograma con el conteo de neutrófilos y sin conocer la carga tumoral.[2] Este índice ha sido validado en forma prospectiva, en un estudio con un cohorte de 756 pacientes que consideró 43 variables, permitiendo identificar aquellas de peso que se incluyen en la tabla para calcular el valor del mismo.[13] Los diferentes ítems y el peso relativo de cada uno para calcular este índice se muestran en la Tabla 1.

El valor máximo es de 26 puntos y un puntaje ≥ 21 predice un bajo riesgo de complicaciones graves. La frecuencia de complicaciones médicas severas en este grupo se estima en un 6% aproximadamente, mientras que la mortalidad es del 1%.[2] El VPP evaluado en un grupo de validación (n=383) fue de 91%, la especificidad de 68% y la sensibilidad de 71%.[13]

TABLA 1. Score de riesgo de complicaciones por NF de MASCC (*Multinational Association for Supportive Care in Cancer*).

Característica clínica	Score
Carga tumoral: asintomáticos o síntomas leves	5
No hipotensión	5
No EPOC	4
Tumores sólidos o sin infección micótica previa	4
No deshidratación	3
Carga tumoral: síntomas moderados	3
Paciente ambulatorio (al comienzo de la fiebre)	3
Edad < 20 años	2
Score > 21: Bajo riesgo de complicaciones	

OncoVol3_2_2011.indb 21 04/09/2012 01:16:52 a.m.

Tratamiento

La progresión de las infecciones puede ser rápida en el paciente neutropénico, por lo que el tratamiento debe comenzarse de forma urgente, con medidas de soporte y un plan ATB de amplio espectro, tomando en cuenta para su selección, entre otros elementos que luego analizaremos, los antecedentes bacteriológicos del paciente, así como la epidemiología del centro hospitalario.[11]

Las técnicas de aislamiento estricto, como el uso de flujo laminar, sobretúnica, guantes, barbijo, sólo están indicadas en casos especiales (como el trasplante de médula), en el intento de prevenir ciertas patologías como la aspergilosis, pero cabe reconocer que la mayoría de las infecciones en estos pacientes se producen a partir de su propia flora endógena.[16] Con respecto al aislamiento, es preferible que el paciente permanezca en una habitación individual. La higiene diaria del paciente con soluciones antisépticas de tipo clorhexidina, apuntan a disminuir la colonización por patógenos intrahospitalarios, al igual que los repetidos enjuagues bucales.[16]

Antibioticoterapia inicial

Para seleccionar el tratamiento ATB inicial deberían tenerse en cuenta los siguientes elementos:

- Riesgo del paciente valorado por MASCC, entre otros.
- Susceptibilidad de los gérmenes aislados localmente.
- Los organismos más frecuentemente involucrados.
- Los potenciales focos infecciosos.
- Regimen ATB de amplio espectro con cobertura anti*Pseudomonas*.
- Inestabilidad clínica.
- Alergia a drogas.
- Uso reciente de ATB.

En pacientes de bajo riesgo (MASCC ≥ 21) se comenzará con ATB terapia oral considerando el tratamiento ambulatorio. El tratamiento ATB recomendado es una biterapia con amoxicilina/ácido clavulánico 1 g cada 8 horas y ciprofloxacina 500 mg cada 12 horas. Dicha combinación ha demostrado en dos estudios ser equivalente en eficacia a un tratamiento por vía intravenosa con ceftazidime, o con ceftriaxona/amikacina en pacientes hospitalizados.[4] El tratamiento ambulatorio sólo es posible en pacientes que se encuentren cerca de un centro hospitalario, que no vivan solos, que tengan una buena comprensión y adhesión al tratamiento, y un médico tratante disponible. Si el paciente no se encuentra en apirexia en 48 horas, deberá reingresar. Cualquier situación diferente a las mencionadas requiere ingreso hospitalario con ATB i.v.[11]

El tratamiento ATB de referencia en la NF ha sido históricamente la combinación de ceftriaxona/amikacina por vía i.v.; sin embargo, el desarrollo de nuevas drogas con un amplio espectro (cefalosporinas de 3ra y 4ta generación, carbapenems) ha permitido la opción de monoterapia en la NF. Varios estudios han demostrado que no hay ninguna diferencia de eficacia entre la monoterapia y las combinaciones. Los aminoglucósidos presentan como ventaja su efecto sinérgico y bactericida rápido. Su principal inconveniente es su oto y nefrotoxicidad, las cuales requieren de un monitoreo. Las recomendaciones para su uso no están consensuadas, pero se utilizan habitualmente en las siguientes situaciones: shock séptico o sepsis, neumonia intrahospitalaria, infección documentada a *Pseudomonas aeruginosa*.[11]

En general se acepta comenzar tratamiento ATB con un glucopéptido en las siguientes situaciones: hipotensión, shock, centros con bacteriemias fulminantes a G+, colonización por neumococos penicilina–resistentes o estafilococos meticilino–resistentes, infección documentada de catéter, bacteriemia a G+ en espera del resultado del antibiograma o mucositis severa. El glucopéptido utilizado preferentemente es la vancomicina. Luego de 48 a 72 horas de tratamiento con vancomicina, esta deberá ser retirada si no se identifica un germen G+.[11]

Las recomendaciones más aceptadas, entonces para pacientes que recibirán ATB en forma i.v. son fundamentalmente tres.

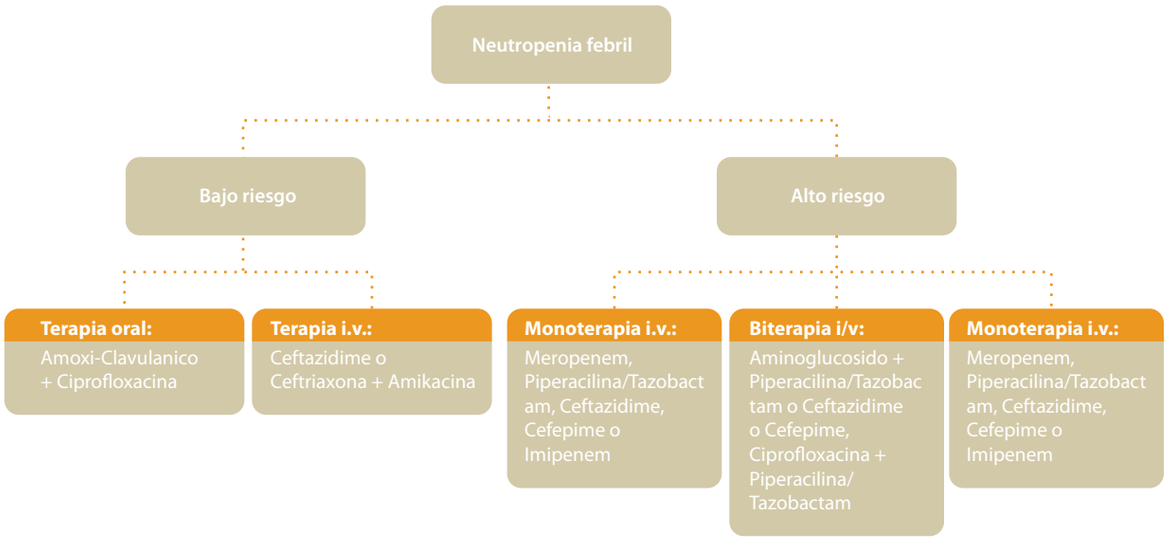
1. Monoterapia con imipenem/cilastatina, meropenem, piperacilina/tazobactam, ceftazidime, cefepime.
2. Combinaciones: aminoglucósido + penicilina anti-*Pseudomonas*, ciprofloxacina + penicilina anti *Pseudomonas*, aminoglucósido + ceftazidime o cefepime.
3. Agregado de vancomicina a monoterapia o combinación en las situaciones anteriormente mencionadas.[4] (Cuadro 3).

ADAPTACIÓN DE LA ATBTERAPIA DE ACUERDO A EVOLUCIÓN

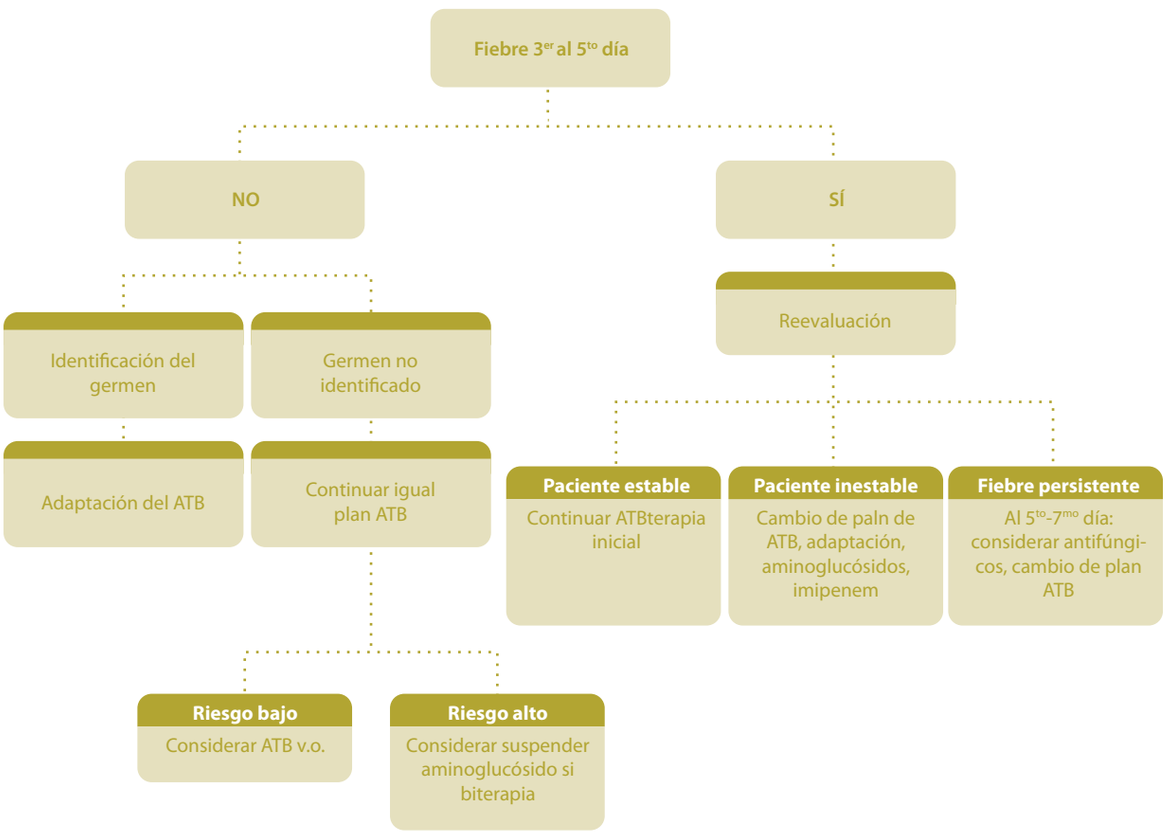
La evaluación de la eficacia de la antibioticoterapia debe realizarse entre los 3 y 5 días de haber comenzado el tratamiento. La valoración diaria de curva de temperatura, hemograma y función renal está indicada hasta que el paciente esté en apirexia y con un conteo de neutrófilos mayor a 500/mcL.[7] (Cuadro 4).

OncoVol3_2_2011.indb 22 04/09/2012 01:16:52 a.m.

CUADRO 3. ATBterapia inicial en NF según riesgo



CUADRO 4. Adaptación del a ATBterapia según evolucion



OncoVol3_2_2011.indb 23 04/09/2012 01:16:52 a.m.

DURACIÓN DEL TRATAMIENTO ATB

- Si el conteo de neutrófilos es > 500/mcL, el paciente se encuentra asintomático y afebril por 48 horas, y los cultivos son negativos, los ATB pueden discontinuarse.
- Si el conteo de neutrófilos es < 500mcL, el paciente no ha sufrido complicaciones y se encuentra en apirexia desde hace 5–7 días, los ATB pueden discontinuarse.
- Pacientes con fiebre persistente a pesar de recuperación del conteo de neutrófilos, deberían ser valorados por infectólogo y considerar la terapia antifúngica.[7]

Tratamiento antifúngico en pacientes con NF prolongada

Esta terapia es utilizada en NF persistente que no responde a planes ATB de amplio espectro, dado que estos pacientes se encuentran en riesgo de infecciones fúngicas invasivas, y porque ni el examen clínico ni los cultivos son lo suficientemente sensibles para la detección temprana de estas infecciones. Las opciones son: anfotericina B, fluconazol.[4]

Utilización de Factores Estimulantes de Colonias

Comparado con el uso profiláctico, existe poca evidencia a favor del uso de los G–CSF como tratamiento adyuvante de los ATB en la NF. En un metaanálisis de Cochrane incluyendo 1518 pacientes de 13 estudios, Clark y col. reportaron una menor duración de hospitalizaciones (HR=0,63, p=0,006), menor tiempo a la recuperación de la neutropenia (HR=0,32, p=0,00001), pero sin mejoría en términos de sobrevida global (SVG) con el uso terapéutico de G–CSF en NF.[17] Otro metaanálisis previo mostró resultados similares.[18]

Para los pacientes que no han recibido G–CSF profilácticos, se recomienda una evaluación de factores de riesgo para complicaciones infecciosas o mal resultado clínico. Estos incluyen: edad avanzada (≥ 65 años), sepsis, neutropenia severa (≤ 100/mcL) o anticipada prolongada (>10 días), neumonía, infección fúngica invasiva, otras infecciones documentadas clínicamente, hospitalización y episodios previos de NF. Si estos factores de riesgo están presentes, debería considerarse la utilización de G–CSF.[5] Dado que la información disponible de estudios randomizados apoyan el uso de Filgrastim y Pegfilgrastim en pacientes con tumores sólidos, dichas drogas se consideran una recomendación clase 1 en dichas patologías.[5]

Caso clínico

Presentamos el caso de un paciente de sexo masculino, de 51 años, procedente de Montevideo, con antecedentes personales de hipertensión arterial en tratamiento con enalapril, no tabaquista.

En abril de 2008 consulta por adenopatías cervicales izquierdas. En TC de cuello se observa conglomerado adenopático izquierdo con áreas centrales hipodensas que podrían corresponder a necrosis o abscedación. Radiografía de tórax sin lesiones pleuro–pulmonares, silueta cardiomediastinal normal.

En mayo de 2008 se realiza vaciamiento ganglionar cervical radical izquierdo cuya anatomía patológica informó: carcinoma epidermoide moderadamente diferenciado que infiltra tejido fibroconectivo y muscular.

Posteriormente, se realiza biopsia de lesión de amígdala izquierda que confirma se trata del tumor primario y se realiza amigdalectomía izquierda. La anatomía patológica informa: carcinoma epidermoide queratinizante moderadamente diferenciado de amígdala. Bordes de resección libres.

Recibió posteriormente tratamiento concurrente de radioterapia y quimioterapia con cisplatino semanal a 70 mg/m^2. Recibe dosis total de 6560 cGy en 7,1 semanas del 6/08/08 al 24/09/08.

Permanece en controles y en TC de tórax a dos años de finalizado tratamiento adyuvante se observa lesión cavitada en lóbulo inferior de pulmón izquierdo de 25 mm de diámetro, con superficie interna irregular, nódulo sólido paracardiaco de 10 mm en la língula y otro periférico lobar inferior izquierdo de 7 mm.

Se realiza el 2/08/10 resección atípica de tres lesiones pulmonares (nódulo de língula, nódulo de 25 mm de LII, nódulo de 7 mm de LII). La anatomía patológica informa que todos los fragmentos examinados corresponden a pulmón sustituido por una neoplasia epitelial extensamente necrosada con los caracteres de metástasis por un carcinoma pobremente diferenciado, compatible con carcinoma epidermoide de acuerdo al antecedente.

Con el planteo de un paciente portador de tumor de amígdala con secundarismo pulmonar resecado comienza tratamiento de poliquimioterapia en base a cisplatino 160 mg i.v. D1 docetaxel 150 mg i.v. D2 cada 21 días.

Diez días post–primer ciclo de quimioterapia comienza con fiebre de hasta 39°C axilar sin sintomatología evocadora de foco clínico, por lo que consulta en el servicio de Urgencia. Al examen físico se constata temperatura de 38°C axilar, vigil, piel y mucosas sin lesiones, bucofaringe sin particularidades. Del examen pleuropulmonar no se auscultaban estertores,

OncoVol3_2_2011.indb 24 04/09/2012 01:16:52 a.m.

buena entrada de aire bilateral. Examen cardiovascular, ritmo regular de 70 cpm, pulsos periféricos presentes y llenos, presión arterial 130/80 mmHg. Abdomen blando, depresible, sin tumoraciones ni visceromegalias, fosas lumbares libres e indoloras. No rigidez de nuca ni síndrome focal neurológico.

Se solicitan rutinas y se extraen muestras para hemocultivo x 2, urocultivo y RxTx. De los exámenes paraclínicos se destaca hemograma completo: hemoglobina 13,4 g/dl, plaquetas 143.000 /µl, leucocitos 1.700/µl, recuento absoluto de neutrófilos 600 /µl. Creatininemia 1,2 mg/dl, azoemia 60 mg/dl, VES 42 mm primera hora, examen de orina normal. RxTx frente y perfil: sin foco de consolidación, tractos secuelares.

Ingresa con medidas de aislamiento y dieta de inmunodeprimido. Comienza filgrastim 1 ampolla s.c. por día, ceftazidime 2 g i.v. cada 8 horas, amikacina 500 mg i.v. cada 12 horas, fluconazol 200 mg i.v. cada 12 horas.

Desde el ingreso permanece en apirexia sin agregar sintomatología. Hemograma a las 48 horas: hemoglobina 13,2 g/dl, plaquetas 180.000/µl, leucocitos 16.000/µl, recuento absoluto de neutrófilos 12.400/µl.

Se suspende tratamiento con filgrastim y fluconazol. Continúa con antibioticoterapia v.o. con amoxicilina–clavulánico y se otorga alta a domicilio.

Los cultivos no desarrollaron bacterias en 5 días y se suspendió antibioticoterapia al recibir el resultado de los mismos. Continuó tratamiento de quimioterapia con apoyo con filgrastim profiláctico con buena evolución.

Comentarios del caso n°1

se trata de un paciente de 51 años con diagnóstico de tumor de amígdala operado, con recaída a nivel pulmonar resecado. Destacamos que recibió tratamiento adyuvante de radio y quimioterapia luego de la primera cirugía, y que al momento de presentar la complicación analizada, se encontraba en quimioterapia por su recaída pulmonar.

Comenzamos el análisis con el riesgo del paciente de presentar NF. En primer lugar se destaca como factor de buen pronóstico la edad menor a 65 años, y como factores negativos el haber recibido radio y quimioterapia previas, así como el antecedente de una cirugía reciente.

Realizando un análisis más detallado del riesgo del paciente de desarrollar NF, se puede decir que presenta un riesgo intermedio (de 10 a 20%) determinado por el plan de QT que recibió (cisplatino–docetaxel). Según las guías de NCCN debería considerarse el uso de G–CSF profilácticos en el grupo de riesgo intermedio, lo que no se realizó en este paciente.

En cuanto a la valoración inicial del paciente, es fundamental la realización de una correcta anamnesis y examen físico exhaustivo. En este caso la evaluación de oídos, senos paranasales y región perineal, no están constatados en la historia clínica.

Con respecto a los exámenes complementarios, las guías internacionales recomiendan realizar dentro de las rutinas ionograma y funcional y enzimograma hepático, los que no se realizaron. Es discutida la realización de radiografía de tórax y examen de orina en pacientes asintomáticos, estudios que sí fueron realizados en este paciente.

Para el análisis de los factores pronósticos y el tratamiento adaptado al riesgo, recurrimos al índice MASCC. De acuerdo al mismo el paciente presenta un *score* de 23 puntos, que significa un bajo riesgo para el desarrollo de complicaciones. Según este índice podría haber recibido tratamiento ATB v.o. y en forma ambulatoria. En este caso la opción a considerar es amoxicilina–clavulánico y ciprofloxacina.

En lo referente a la antibioticoterapia empírica intravenosa, una opción es la monoterapia con ceftazidime. Este paciente recibió biterapia con ceftazidime y amikacina, lo que puede reservarse para pacientes con mayor riesgo.

Recibió desde un inicio fluconazol, antifúngico que ha sido utilizado como tratamiento empírico para la NF pero que no está indicado en el inicio del cuadro, sino en caso de NF persistente que no responde al tratamiento ATB por el riesgo a infecciones fúngicas invasivas.

Si bien el uso de G–CSF está ampliamente aceptado en la NF, no existe evidencia de beneficio en la sobrevida global. Su uso reporta beneficio en cuanto a menor tiempo de hospitalización y de recuperación de la neutropenia. En nuestro caso, fue utilizado desde un inicio y observamos un rápido ascenso de los neutrófilos.

Finalmente, el paciente se encontraba apirético a las 48 horas, con un conteo de neutrófilos > 500 y sin foco clínico evidente. Frente a esta buena evolución se otorga alta con ATB v.o. hasta obtener el resultado de los cultivos, que fue negativo. Esta conducta es acorde a las recomendaciones internacionales.

OncoVol3_2_2011.indb 25 04/09/2012 01:16:53 a.m.

Análisis esquemático del caso clínico: críticas al manejo clínico	
Anamnesis	Paciente de riesgo intermedio, no recibió G–CSF profilácticos
Examen físico	No se realizó examen de la esfera ORL ni perineal
Laboratorio	No se realizó ionograma ni hepatograma. El examen de orina se recomiendo sólo en caso de síntomas
Cultivos	Urocultivo se recomienda sólo en caso de síntomas
Imágenes	Rx Tx sólo en caso de síntomas respiratorios
ATB terapia	Bajo riesgo índice MASCC: pasible de tratamiento v.o. ambulatorio.
Otros tratamientos	Anftifúngicos recomendados sólo en NF persistente.

Referencias

1. Cameron D. Management of chemotherapy–associated febrile neutropenia. British Journal of Cancer 2009 ;101, S18–S22.
2. Marti Marti F, Cullen M. H. Roila F. Management of febrile neutropenia: ESMO Clinical Recommendations. Annals of Oncology 2009; 20 (Supplement 4): iv166–iv169.
3. Krell D, Jones AL. Impact of effective prevention and management of febrile neutropenia. British Journal of Cancer 2009; 101, S23–S26.
4. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Prevention and treatment of cancer–related infections. V.2.2009.
5. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Myeloid Growth Factors. V.1.2010. Prevention of febrile neutropenia: use of prophylactic antibiotics. British Journal of Cancer (2009),101, S11–S14.

OncoVol3_2_2011.indb 26 04/09/2012 01:16:53 a.m.

Aporte

El oncólogo y los tratamientos de alto costo de Hipócrates a Helsinki

Conflictos y dilemas

Prof. Dr. Alberto Viola*

* Oncólogo Médico

"Cínico es el hombre que conoce el costo de todo y el valor de nada".

Oscar Wilde

Introducción

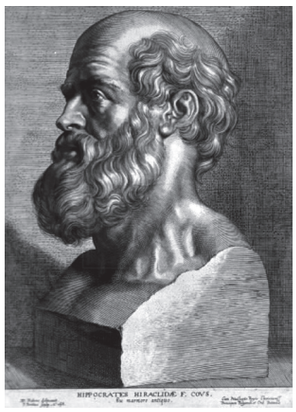
Desde siempre se ha asumido que los avances científicos y tecnológicos impactan positivamente en el progreso de la humanidad. Sin embargo, en las últimas décadas se comienzan a analizar con cierta precaución las consecuencias técnicas, económicas, éticas, legales y sociales que dichas innovaciones condicionan

En el terreno de la oncología, la incorporación de nuevos fármacos y nuevos procedimientos diagnósticos —la mayoría de ellos de alto costo— determinaron cambios de tal magnitud que llevaron a modificar y aun cuestionar muchas de las vías recorridas en el diagnóstico y tratamiento de las afecciones neoplásicas.

Es en ese entramado que la profesión médica comienza a soportar embates a la vieja tradición Hipocrática. Debe enfrentar a las fuerzas del mercado y sus intereses. Desplaza sus decisiones de lo biológico a lo económico y pasa a ser factor de equilibrio en el sistema de salud entre el derecho a la atención médica y las repercusiones sobre los recursos de la sociedad —siempre finitos— por el uso creciente de técnicas y tratamientos de alto costo.

El propósito de este trabajo, con una visión muy general, es aportar conceptos o insumos que faciliten la actuación del oncólogo ante nuevos desafíos terapéuticos. Para ello se analizarán aspectos éticos de la profesión médica, la visión del economista de los costos asistenciales, las políticas sanitarias de diferentes países en el manejo de medicaciones de alto costo y algunas reflexiones surgidas de la praxis médica que podrían orientar al médico al momento de definir sus prescripciones.

De Hipócrates a Helsinki



P. RUBENS. GRABADO QUE REPRESENTA A HIPÓCRATES

La actividad médica o de sanación existió en todas las civilizaciones. El ejercicio de dichas habilidades y el manejo de recursos empíricos, trasmitidos muy en secreto, le confería a ese grupo de personas la condición de protectores de los individuos y un sitial de respeto en la escala social.

Es recién en el siglo V a.C. que Hipócrates le da contenido ético a la profesión. Se aparta de la tradición de los sanadores de oficio y concreta su pensamiento en un cuerpo de ideas: el conocido Juramento Hipocrático. Postula allí, actuar siempre virtuosamente, no dañar al enfermo, no suministrar drogas que pudieran ser mortales, y da énfasis a la libre instrucción de sus discípulos.

A lo largo del tiempo, con variantes propias de cada época y lugar, estos preceptos llegan hasta el siglo XXI, haciéndolo ahora con valor histórico más que

OncoVol3_2_2011.indb 27 04/09/2012 01:16:53 a.m.

doctrinario. Sin embargo la Asociación Médica Mundial, en la Declaración de Helsinki de 1964, reflota, en cierta medida, viejos principios éticos como guía para el ejercicio de la medicina. Destaca "*el deber del médico en promover y velar por la salud de la persona*", advierte sobre "*los posibles beneficios, riesgos, costo y eficacia de todo tratamiento, que debe ser evaluado mediante su comparación con los mejores métodos preventivos, diagnóstico y terapéuticos existentes*".

En los últimos años, la medicina sin perder su carácter de resguardo de las enfermedades y alivio del sufrimiento, comienza a involucrarse como reguladora de los limitados recursos económicos que la sociedad destina en salud. Es aquí donde se centra la atención en los tratamientos de alto costo: citostáticos y productos biológicos de acción sobre blancos moleculares. Se generan así dilemas y conflictos hasta ahora ausentes en el quehacer médico llegando, en la sociedad moderna, a convertirse en amenaza a los paradigmas de la profesión.

Para salvar este vacío la escuela anglosajona y la Federación Europea de Medicina Interna, reafirman el concepto de profesionalidad como base del contrato de la medicina y los médicos con la sociedad, de tal forma que los principios y responsabilidad profesional sean fuerzas moralmente protectoras del propio desempeño médico y eje de estabilidad social. Proponen que el profesionalismo se sustente en tres principios fundamentales: prioridad del bienestar del paciente, respeto a su autonomía y promoción de la justicia social, incluyendo la justa distribución de los recursos. [1–3]

A su vez la Sociedad Americana de Oncología Clínica (ASCO) en 2003, apela a "*viejas virtudes destiladas en el tiempo que anclan nuestras decisiones en un mundo cambiante*".[4]

Es deseable por tanto que el médico al desempeñar su actividad, en el libre ejercicio de la misma, respete el conjunto de principios y valores aceptados como fundamentales en la medicina para sentirse a resguardo de conflictos y dilemas, o casi sin ellos.

La economía y sus matices

El pensamiento de O. Wilde acápite de este trabajo, "*cínico es el hombre que conoce el costo de todo y el valor de nada*", apunta al centro de las políticas sanitarias modernas permanentemente sacudidas por los elevados costos de fármacos y tecnologías de punta, introduciendo dos ideas básicas: costo y valor.

Valor

Si bien resulta compleja la definición del valor de un tratamiento, más lo es frente a aquellos de alto costo. En primer lugar por la ambigüedad del término en si. En segundo lugar porque en cualquiera de las definiciones confluyen ideas de varias disciplinas. Es así, que al valor se le confieren facetas con significado: social, filosófico, ético, emocional, utilitario y/o económico Cada uno de ellas adquirirá mayor o menor peso, según la óptica individual, corporativa o social con que se le encare.

Tal vez la definición más ajustada sea la de S.Ramsey: "*la incorporación de nuevos y costosos tratamientos en cáncer son considerados de valor si los pacientes, su familia, los médicos y los administradores de salud acuerdan que los beneficios aportados por esa intervención son suficientes y el total de los recursos soportan su uso*".

Es notorio que cada uno de los actores involucrados en esa definición no escapará a su propia perspectiva sobre el valor de los tratamientos a incorporar.

I. Los pacientes y sus familias, sesgan el concepto de valor en la habitual creencia que los nuevos tratamientos, independientemente de sus efectos colaterales, mejoran los resultados y los miden más en sobrevida que en calidad de sobrevida. Por otra parte, amparados en el derecho a la salud, demandan el tratamiento postulando el muy discutible "todo a cualquier costo".
II. Los administradores de salud, en el otro extremo de la escala, le dan al valor de los tratamientos alcance poblacional. Lo proyectan en el marco de políticas sanitarias y económicas, maximizando el impacto sanitario con los recursos que la sociedad ha dispuesto gastar.
Surgen así interrogantes que se buscan solucionar con equidad. ¿Cuál es la real prioridad del cáncer en relación con otras patologías prevalentes? ¿Qué impacto financiero condicionan los nuevos fármacos en el sistema asistencial? ¿Es válido aceptar beneficios marginales a muy altos costos? ¿Por qué restringir el acceso a beneficios marginales? Como se ve las respuestas no surgen fácilmente y corren el riesgo de la subjetividad.
III. El médico, queda en posición intermedia y se le pide que actúe a modo de fiel de la balanza. Para ello sustenta el valor del tratamiento en conocimientos técnicos permanentemente actualizados, en el criterio clínico, en la evaluación de beneficios y riesgos de los nuevos tratamientos, respetando al mismo tiempo normas fármaco económicas y equidad asistencial.

¿Es posible cuantificar o medir de forma absoluta, transparente y sencilla este conjunto de conceptos?

OncoVol3_2_2011.indb 28 04/09/2012 01:16:53 a.m.

Creemos que no, lo que advierte sobre la complejidad del manejo del valor en la praxis médica, que solo debería apoyarse en la responsabilidad técnica y en los fundamentos morales de la profesión.

Costo

Los gastos generados por atención oncológica aumentan año a año a nivel mundial. En EUA lo hacen a más del 15%, lo que constituye un crecimiento más rápido que el del propio PBI.[6,7] Es así que los economistas comienzan a analizar con preocupación la incidencia de los nuevos tratamientos en los presupuestos dedicados a salud. En su óptica aceptan que el valor económico de un producto está determinado por la "mano invisible" del sistema de precios, ordenado por la fuerzas del mercado: producción y demanda. Pero en el ámbito de los productos antineoplásicos esto no es tan lineal. La demanda se mantiene inelástica con respecto a los precios. Vale decir que incrementos en el precio no producen, como sería de esperar, cambios en la cantidad de bienes, servicios o nuevos fármacos incorporados, convirtiéndose en un claro factor de encarecimiento asistencial, pero no el único. A lo anterior se le suma el efecto ejercido por la ley de patentes y sus rentas monopólicas, que permiten a la industria retornos muy altos, durante muchos años, lo que lleva a reducir la presión de la competencia sobre el precio.

En el marco de esta peculiar situación del mercado, la fármaco economía detecta que el precio de un medicamento–su valor económico–, no siempre refleja la cuantía de los beneficios obtenidos. A los efectos de salvar dicho escollo y para escapar de la métrica de los economistas, se desarrollan nuevos métodos de análisis. Surge el parámetro costo–efectividad, siendo la efectividad el beneficio clínico de un tratamiento, avalado por ensayos terapéuticos comparativos con el estándar existente y referencial. Ese beneficio puede expresarse en reducción de la mortalidad (mayor expectativa de vida), o en reducción de la morbilidad (mejor calidad de vida).[8–10]

Dicho índice llevado a escala métrica, es conocido como costo/años ajustados por calidad de vida (costo/QALYs), en donde el costo se calcula desde el comienzo del tratamiento al fin de la vida y QALYs se expresa de 0–10 o de 0–100 como medida del estado de salud. Es así que este tipo de análisis facilita sortear la simple comparación de precios en función de la dosis de droga administrada. Además, y para dificultar más los cálculos, es a tener en cuenta que los tratamientos se hacen en heterogéneas condiciones médicas que también impiden traducir en unidades monetarias el resultado de una nueva terapia.

¿Es que el manejo de estos índices lleva a confrontar con principios éticos? Desde la perspectiva del clínico se busca conciliar la premisa ética: la vida no tiene precio, con la de la economía: los recursos son finitos. Ambas posturas aparentemente antagónicas tienen puntos de contacto estrechos. Es tan ético evitar la ineficiencia que significa invertir en indicaciones que no producen beneficio o que éste sea mínimo, como obtener amplio impacto sobre la salud de la población con los recursos disponibles .Con esta visión el médico no sentirá desafiada su autonomía ni su ética en la selección de los tratamientos.

Dejando de lado intereses económicos y presiones comerciales ¿existe posibilidad científica de un mejor uso de los tratamientos de alto coso, abatiendo su impacto sobre los presupuestos de salud? La vía de mayor futuro parece ser la que tiende a focalizar los tratamientos dirigidos a subgrupos específicos en los que se puedan determinar previamente posibles beneficios. Para ello hay que tender un puente hacia la investigación básica, en especial hacia la biología molecular y buscar a través de sus aportes marcadores predictivos que permitan la personalización o especificidad de los tratamientos.

En cierta medida ya se ha avanzado en esa dirección en cáncer de mama, colon y pulmón con las determinaciones de Her2–neu, K Ras y mutaciones exonales respectivamente.

Políticas sanitarias

Las políticas sanitarias, en especial en países desarrollados, afinan su atención sobre los crecientes costos de los cuidados en salud. En EUA dichos costos constituyen el 16% del presupuesto nacional, del que a su vez un 5% se destina al tratamiento del cáncer.

En Europa, el 6,4% de lo destinado a salud se invierte en el tratamiento de afecciones oncológicas, a su vez las drogas antitumorales constituyen, en promedio, el 9% de ese presupuesto. Estas cifras marcan claramente la relevancia conferida por los administradores de salud a las inversiones en nuevas drogas citostáticas y agentes biológicos.

La organización sanitaria de cada país maneja con criterios propios los procedimientos y metodologías a aplicar cuando se decide o no la inclusión de nuevos tratamientos en el marco de sus prestaciones obligatorias.

Inglaterra, Australia y Canadá, con sistemas de asistencia pública de cobertura universal, recurren a grupos de expertos o a agencias independientes que consideran y analizan la incorporación de nuevos fár-

OncoVol3_2_2011.indb 29 04/09/2012 01:16:54 a.m.

macos: NICE (*National Institute for Health and Clinical Excellence*) en Inglaterra; PBAC (*Pharmaceutical Benefits Advisory Committe*) en Australia; y CDR (*Common Drug Review*) en Canadá Estas agencias, en sus informes, toman en cuenta la efectividad clínica de los productos,su seguridad y costo beneficio de los tratamientos. Todo ello en comparación con los esquemas terapéuticos aceptados corrientemente en el manejo de la afección en causa. Pero también marcan un límite en costo efectividad por calidad de vida. Dicho límite oscila entre U$ 50.000–100.000 por encima del cual los valores son considerados poco costo efectivos , quedando a través de sus decisiones regulatorias excluidos del formulario terapéutico público.[11]

En EUA, los cuidados en salud son cubiertos en 54% de la población por fondos privados y 42% con recursos federales a través del *Medicare*. Para incluir en el mercado una nueva droga producida en el país, se debe sortear primero la aprobación de la FDA (*Food and Drug Administration*), la que evalúa efectividad y seguridad de los medicamentos, demostrados por ensayos clínicos controlados. La FDA no realiza estudios de costos en la toma de sus decisiones. *Medicare*, autoriza la inclusión de los fármacos sin integrar los costos como variable explícita y se basa en un criterio vagamente definido, apelando a lo "*razonable y necesario*". Por su parte a nivel privado, las aseguradoras tienden cada vez más a aumentar la responsabilidad financiera de los pacientes incluyendo copagos, altos deducibles e incremento en los seguros.

En Uruguay existen desde agosto 2006 un conjunto de normas comprendidas en el decreto 265/006 que implementan el Sistema Nacional Integrado de Salud (SNIS). Su objetivo es asegurar la atención integral de todos los habitantes, garantizando una cobertura equitativa y universal. En su art. III, considera imprescindible a fin de otorgar certeza a los derechos de los usuarios establecer un Formulario Terapéutico de Medicamentos (FTM), entendiéndose por tal la lista positiva de medicamentos de alto valor terapéutico destinados a resolver el tratamiento farmacológico de los problemas sanitarios relevantes.

En el caso de la medicación antineoplásica hay un conjunto de ellos, en general los de alto costo, que contarán con la cobertura financiera del FNR, pero sujetos a protocolos, guías y reglamentaciones que esa Persona Pública apruebe. Dichos fármacos están comprendidos en el llamado anexo III.

El FNR actúa a la manera de sistema solidario que funciona con aportes públicos y privados que permiten el acceso a técnicas e indicaciones costosas sin limitaciones económicas.

La importancia del FNR es tal que administra cerca del 10% del gasto en salud en Uruguay. A título de ejemplo, en el año 2009 autorizó 2524 tratamientos con medicamentos de alto costo, de los cuales 680 correspondieron a patologías oncológicas: tumores de mama, riñón, GIST, colon, linfomas y leucemias.

Por su parte la ordenanza 761 del Ministerio de Salud Pública del 21/11210, establece claramente en su art. 13 los derechos y deberes de los pacientes y usuarios. Entre ellos está comprendido el suministro de medicamentos incluidos en el FTM. Pero es explícita para aquellos no considerados en dicho formulario, ni en el vademecum institucional del prestador, los que se regirán por el régimen de libre contratación.

Actitud del oncólogo en la incorporación de nuevas drogas

Actualmente la comunidad oncológica de todo el mundo se enfrenta a la creciente demanda de costosos tratamientos sistémicos con resultados no siempre espectaculares. Frente a esa situación S.R.Berry y col. hicieron un estudio para conocer la actitud del médico ante posibles condicionamientos económicos en sus prescripciones.[12] Encuestaron 787 oncólogos en EUA y 138 en Canadá. El 67% de los estadounidenses y 52% de los canadienses creen que los pacientes deberían tener posibilidad de tratamientos efectivos, independientemente del costo de los mismos.

En términos de costo–efectividad, en ambos países, la mayoría concuerda que solo deberían acceder a las nuevas drogas si el tratamiento es costo–efectivo, y marcan como aceptable un límite aproximado a los U$ 100.000 por año de vida ganada. Cuando se considera a quien corresponde determinar el buen valor económico de los tratamientos, el 60% en EUA cree que la decisión debe partir del médico y en Canadá el 73%, delega la decisión hacia las agencias reguladoras.

Tanto en EUA como en Canadá y a pesar de sus diferentes sistemas sanitarios, casi todos los encuestados creen necesaria más investigación orientada a la comparación costo–efectividad de los fármacos, en que se deberá recurrir con mayor frecuencia a la evaluación costo–efectividad al momento de definir la cobertura y pago de los tratamientos, y en la ventaja que puede implicar un más amplio compromiso gubernamental en el control del precio de las drogas.

Reflexiones a partir de la praxis clínica

Se dice, esquemáticamente, que el arte de todo tratamiento pasa por el ajustado manejo de ciertas he-

OncoVol3_2_2011.indb 30 04/09/2012 01:16:54 a.m.

rramientas necesarias: valoración clínica del paciente, conocimiento de la literatura, diseño adecuado del plan terapéutico, y diálogo franco con el destinatario de ese tratamiento. Sin embargo, cuando la decisión gira en torno a medicamentos de alto costo surgen, casi en forma inexorable, conflictos y dilemas que estarán amortiguados si previamente se ordenan y adecuan ideas y conceptos que constituyen verdaderas piedras angulares.

1. Definir si la salud es un derecho individual o un bien social.
2. Saber que los recursos asistenciales son finitos y pertenecen a la sociedad. Por tanto, las decisiones clínicas individuales no deberían ser independientes de consideraciones económicas.
3. Guiarse con responsabilidad personal y profesional al orientar un acto médico, respetando a la vez los milenarios parámetros éticos siempre vigentes.
4. Propender a la máxima equidad distributiva de los recursos asistenciales, evitando caer en el llamado Darwinismo económico en el que se distribuyen los recursos de acuerdo con la posibilidad de pago.
5. Resistir a las presiones del mercado.
6. Considerar que en la práctica asistencial no se trabaja con la rigidez que marcan los protocolos de investigación. Cuando el intento de "cura" es posible, la indicación de una intervención es clara. En casos de paliación la decisión debe ser individualizada.
7. No todo resultado terapéutico estadísticamente significativo es de utilidad clínica. Y si no lo es, no debe incluirse inmediatamente a la asistencia poblacional.

En última instancia el oncólogo estará guiado por su sentido común, sin apartarse de la realidad clínica, reflexionando casi en el mismo sentido de los clásicos griegos, "quien conoce universo sin conocer los individuos que lo integran se encamina al fracaso". Es por eso que el médico con su rico bagaje de conocimientos —el universo— si no analiza personalizadamente al paciente y su entorno fallará en la selección del tratamiento más adecuado a esa particular situación.

Bibliografía

1. ABIM Foundation, ACP–ASIM Foundation, and European Federation of Internal Medicine. Medical professionalism in the new millennium: A physician charter. Ann Intern Med. 2002; 136(3): 243–46.
2. Wynia M.K, Latham S.R, Kao A.C, et al. Medical professionalism in society. N Engl J Med 1999; 341(21): 1612–16.
3. Meropol N.J, Schrag D, Smith T.J, et al. American Society of Clinical Oncology Guidance Statement: The cost of cancer care. J Clin Oncol 2009; 27(23): 3868–74.
4. Gruen R.L,Pearson S.D, Brennan T.A. .Physician–citizen–public roles and professional obligations. JAMA 2004; 291(1): 94–98.
5. Pentz R.D, Joffe S, Emanuel E.J, et al. ASCO Core Values. J Clin Oncol 2006; 24(36): 5780–82.
6. Sulmasy D.P. Cancer care, money, and the value of life: Whose justice? Which rationality? J Clin Oncol 2007; 25(2): 217–22.
7. Ramsey S.D. How should we pay the piper when He's calling the tune? On the long–term affordability of cancer care in the United States. J Clin Oncol 2007; 25(2): 175–79.
8. Seruga B, Hertz P.C, Wang L, et al. Absolute benefits of medical therapies in phase III clinical trials for breast and colorectal cancer. Ann Oncol 2010; 21(7): 1411–18.
9. Yabrof K.R, Schrag D. Challenges and Opportunities for use of cost–effectiveness analysis. J Natl Cancer Inst 2009; 101(17): 1161–63.
10. Mittmann N, Au H.J, Tu D, et al. Prospective cost–effectiveness analysis of Cetuximab in metastatic colorectal cancer: Evaluation of National Cancer Institute of Canada. Clinical Trials Group CO.17 Trial. J Natl Cancer Inst 2009; 101(17): 1182–92.
11. Clement F.M, Harris A, Young K, et al. Using effectiveness and cost–effectiveness to make drug coverage decisions. A comparison of Britain, Australia, and Canada JAMA 2009; 302(13): 1437–43.
12. Berry S.R, Bell Ch.M, Ubel P.A,et al. Continental Divide? The attitudes of US and Canadian oncologists on the costs, cost–effectiveness, and health policies associated with new cancer drugs. J Clin Oncol 2010; 28(27): 4149–53.

OncoVol3_2_2011.indb 31 04/09/2012 01:16:54 a.m.

Aporte

Hospital de Día Oncológico: aspectos edilicios

Arq. Enrique Lanza*
* Especializado en arquitectura hospitalaria

En el Encuentro Académico realizado por la Sociedad Uruguaya de Arquitectura e Ingeniería Hospitalaria (S.U.A.I.H.)en el año 2009, se trató el tema "Hospital de Día", participando en el mismo panelistas de Argentina, Brasil, y Uruguay de diversas Sociedades profesionales amigas, incluyendo médicos con distintas especialidades, arquitectos, ingenieros y licenciados en enfermería.

En esta presentación, utilizo conceptos vertidos en dicho Encuentro Académico, especialmente por la Licenciada Leda Berneche, el Dr. Enrique Cordero y el Arq. Jonas Baderman.

Concepto de Hospital de Día

Definición

Centro Asistencial en el cual se brinda un tipo de tratamiento, que por sus características no puede ser realizado en Consultorio o Domicilio, pero que la internación con pernocte no es necesaria.

La forma de asistencia, es por lo tanto intermedia entre la ambulatoria y la hospitalización, y centraliza la atención del paciente en aquellas etapas del proceso terapéutico que así lo permiten.

Así como un Hospital de Rehabilitación de Subagudos mide su estadía en meses, un Hospital General de alta complejidad la mide en días, un Hospital de Día lo mide en horas. Bien pueden darse una estadía de varios meses en un Hospital de Subagudos para que un paciente pueda recuperar o estabilizar sus funciones vitales, varios días en el Hospital "tradicional", y varias horas en el Hospital de Día.

Qué pacientes pueden atenderse

La *American Medical Association* (1971) y el Departamento de Salud y Seguridad Social del Reino Unido (1973) definen al paciente de día como: "Aquella persona seleccionada que acude a un centro asistencial para un diagnóstico o procedimiento terapéutico y que tras un período de observación no requiere hospitalización.

Pero a su vez, la selección del paciente, para determinadas especialidades, está sujeta a su situación socio–habitacional, porqué quizás el paciente no puede estar acompañado, o en su casa hay barreras para la accesibilidad. En este caso no es recomendable un tratamiento en un Hospital de Día Quirúrgico, aunque esto no sea inconveniente para que se seleccione como paciente para un Hospital de Día de otra especialidad.

Tipos de Hospitales de Día

- Psiquiátrico.
- Adicciones.
- Nutrición.
- Geriátrico.
- Quirúrgico.
- Urológico.
- Oncológico.
- Tratamiento SIDA.
- Chequeos médicos.

Evolución histórica

Los primeros ejemplos se remontan al tratamiento de pacientes esquizofrénicos en la Unión Soviética en 1932.

Luego de la Segunda Guerra Mundial se afirma y acrecienta la especialidad, debido fundamentalmente a la mayor cantidad de población urbana, a los avances terapéuticos, a la mayor demanda de la atención médica, y a la superpoblación del Hospital.

OncoVol3_2_2011.indb 32 04/09/2012 01:16:54 a.m.

En la segunda mitad del siglo XX, se extiende la modalidad a otras especialidades, entre las que se encuentran Geriatría, Urología, Oncología (en Uruguay a partir de 1980), Chequeos Médicos, VIH, y por último cirugía ambulatoria con procedimientos de invasión mínima, o la pequeña cirugía.

A finales del siglo XX comienzo del siglo XXI se consolida el modelo, ya que existe una creciente tendencia a nivel internacional, a descentralizar la atención del paciente hacia el entorno extra hospitalario y hospital de día, lo que permite:

- Mejorar la calidad de vida del paciente
- Centralizar recursos especializados y competentes
- Reducir riesgo de las complicaciones asociadas a la hospitalización
- Disminuir los costos de la atención sanitaria sin afectar calidad

Cambio cultural en el tratamiento a los pacientes

El Hospital de Día no es simplemente un Hospital en el cual los pacientes no se quedan a dormir, y entonces permanece cerrado por las noches. Es el instrumento que promueve un cambio cultural en la asistencia, que permite organizar las posibilidades asistenciales del Centro Asistencial, diagnósticas y terapéuticas, de una forma más racional y ágil, que la rígida estructura de las salas de hospitalización convencionales.

Pero además pretende ser "amigable" para todos los involucrados y su estructura edilicia debe ser lo menos "hospitalaria" posible.

En síntesis, el Hospital de Día permite realizar tratamientos que por su complejidad no podrían realizarse en forma ambulatoria o en el domicilio del paciente, y facilita el trabajo en equipo y con la familia del paciente.

Gerenciamiento

El Hospital de Día es un "Centro Asistencial" con Jefatura y Administración propia, aunque no autónoma, y funcionalmente interrelacionada íntimamente con el resto de los Servicios hospitalarios.

El Hospital de Día, sigue funcionando luego del "alta". Este concepto es fundamental y parte esencial de la SEGURIDAD DEL PACIENTE.

Una vez en el domicilio, se hace imprescindible un dispositivo de apoyo que garantice la confianza del paciente y familiares, evitando situaciones de desconcierto y ansiedad, así como de reingresos injustificados.

Este dispositivo se basa en el contacto telefónico entre el personal asistencial (Médicos o Enfermeras) y el paciente. En principio se realiza a las 24 h del procedimiento, aunque en cualquier momento el paciente puede ponerse en contacto para resolver cualquier duda que tenga, lo que aumenta la seguridad y tranquilidad de éstos, al tiempo que se puede resolver cualquier duda de forma rápida.

Criterios de Ubicación

Existen ejemplos de Hospitales de Día integrados a un Hospital General o Especializado, y también otros Hospitales de Día que están fuera del ámbito hospitalario pero lo suficientemente cerca como para recibir la eventual asistencia que se requiera en "tiempo y forma". La proximidad depende mucho de la especialidad del Hospital de Día.

Dentro de la especialidad oncológica hay Hospitales de Día integrados al Hospital o Sanatorio y otros que prefieren un local independiente del Hospital, pero en una ubicación cercana, evitando que el paciente inmunodeprimido por la quimioterapia recibida ingrese al ámbito hospitalario.

Especialidad Oncológica

Prestaciones que se brindan

- Estudios diagnósticos y de control evolutivo de la enfermedad.
- Tratamientos Oncológicos Específicos; quimioterapia, bioterapia y braquiterapia.
- Tratamientos de soporte de la enfermedad y sus complicaciones.
- Control clínico y seguimiento del paciente en la fase activa del tratamiento.
- Seguimiento de los efectos tardíos de la enfermedad y de los tratamientos oncoespecíficos.
- Apoyo social y psicológico del paciente y su familia.

Factores que inciden en el diseño de la Planta Física del HDO

- *Perfil de paciente.*
  Conviviendo con una enfermedad de alto impacto a nivel físico, síquico y social, en diferentes etapas del tratamiento, y con complicaciones vinculadas al tratamiento.
  Como consecuencia, es necesario que la Planta Física brinde un clima agradable.
- *La naturaleza de los tratamientos.*
  Puede provocar toxicidad a pacientes y personal.
  Como consecuencia, la Planta Física debe minimizar la circulación de personas por los locales donde

OncoVol3_2_2011.indb 33 04/09/2012 01:16:54 a.m.

se realizan procedimientos invasivos, debe brindar aislamiento para pacientes, posibilidad del lavado de manos y mecanismos efectivos para el retiro de residuos.

A su vez, la Planta Física, junto al equipamiento y al manejo operativo, deben conformar un sistema de bioseguridad que permitan realizar prácticas seguras y seguir protocolos de vigilancia sanitaria.

Necesidades locativas

- Área Administrativa y de Dirección.
- Consultorios.
- Area para el tratamiento (sala de medicación).
- Estación de Enfermería Limpia.
- Enfermería Sucia con espacio para la disposición de residuos clasificados.
- Tisanería.
- Area para preparación de medicamentos, con antesala con presión negativa y área para fraccionamiento de citostáticos.
- Sala de procedimientos invasivos.
- Area para recreación de pacientes.
- Sala de espera y baños para pacientes y familiares.
- Vestuarios, servicios higiénicos y estar para el personal.

Normativas que regulan el diseño de la Planta Física

A nivel nacional

El Ministerio de Salud Pública tiene un sistema normativo descriptivo por programa, incompleto y obsoleto.

Esto quiere decir que se han desarrollado normativas para programas específicos, tales como Block Quirúrgico, Block Obstétrico, Urgencia y Emergencia, Consulta Externa, Cuidados Intensivos e Intermedios, Internación en Cuidados Moderados, Hemoterapia, Hemodiálisis, Esterilización por Óxido de Etileno, y otros apenas insinuados.

Como se nota, hay muchos programas arquitectónicos sin normativas, y hay otros con normativas que tienen 30 años de antigüedad, que crean más problemas que los que solucionan, por lo que decimos que la ordenanza es incompleta, obsoleta y de muy poca ayuda, tanto para el proyectista como para el propio MSP que luego debe controlar.

También a nivel nacional se encuentran las ordenanzas de cada Intendencia Municipal, que en la temática Hospitalaria específica se remite al MSP y sólo la IM de Montevideo reglamenta tamaño y ubicación en referencia al Plan de Ordenamiento Territorial (POT), solicitando para determinados casos Estudios de Impacto Ambiental, Impacto Urbano e Impacto de Tránsito.

A su vez, para algunos programas, la UTE plantea algunas exigencias y el Ministerio de Trabajo y Seguridad Social también tiene su normativa propia. En ninguno de los casos está instrumentado el contralor de esta normativa, por lo que su cumplimiento está vinculado a la voluntad del proyectista y el propietario.

Finalmente, la Dirección Nacional de Bomberos hace un contralor sobre las medidas a implementar para el combate de eventuales incendios.

También aparecieron últimamente normas vinculadas a la accesibilidad, a través del Instituto Uruguayo de Normas Técnicas, referidas a baños especiales, rampas y cartelería braile, y también a la sustentabilidad, referida a los colectores solares y a la reserva de agua potable.

A nivel internacional

Por supuesto que cualquier normativa que mencionemos, será a manera de referencia, pues no son de cumplimiento obligatoria. Quizás unas de las normativas internacionales más consultadas son las incluidas en la NFPA, una normativa genérica creada en los EUA que es muy completa y fiable. Pero en cuanto a las normativas específicas, dentro de los países más cercanos, Chile cuenta con Guías de Diseño que son muy completas y cuentan para cada Programa Arquitectónico un detalle de los locales necesarios con sus condicionantes físicas y su equipamiento e incluso proporcionan un organigrama y un esquema de funcionamiento del área.

Brasil, en cambio, cuenta con Normas para Proyectos físicos de Establecimientos de Salud creadas por la Agencia Nacional de Vigilancia Sanitaria (ANVISA), la que en lugar de estructurarse por Programa Arquitectónico lo hace por tema, tales como accesos, circulaciones horizontales y verticales, condiciones ambientales de confort, condiciones ambientales de control de infección, instalaciones hidro–sanitarias, instalaciones eléctricas y electrónicas, instalaciones de fluidos y mecánicas, instalaciones de fluidos medicinales, instalaciones de climatización y seguridad contra incendios.

OncoVol3_2_2011.indb 34 04/09/2012 01:16:55 a.m.

Cáncer de esófago y de la unión esofagogástrica

Dra. Cecilia Castillo[1], Dr. Lyber Saldombide[2], Dra. Lucía Delgado[3]
1. Asistente de Oncología Clínica.
2. Profesor Adjunto de Oncología Clínica.
3. Profesora de Oncología Clínica.

Diagnóstico

- Anamnesis y examen fisico.
- Esofagogastroduodeno.
- Fibroesofagoscopía.
- Ecografía endoluminal.
- TC de tórax y abdomen.
- PET–CT: si no existe evidencia de metástasis detectada por otras técnicas.
- Laparoscopia: en adenocarcinoma de esófago que infiltra el cardias con enfermedad localmente avanzado cuando no existe evidencia de enfermedad diseminada, para la detección de pequeñas metástasis peritoneales y hepáticas. (De Graaf GW et al. Eur J Surg Oncol 2007;33:988)
- Fibrobroncoscopia: sobre todo en pacientes con tumores del tercio medio o en aquellos con sintomatología respiratoria.
- Funcional y enzimograma hepático.
- Hemograma.
- Estatus del Her2 neu: en pacientes con adenocarcinoma de la UEG localmente avanzado inoperable, metastásico o recidivante que podrían ser candidatos a tratamiento con trastuzumab (sobreexpresado en 15–30%). (Schoppmann SF et al. Am Jsur Pathol 2010;34:1868. Moelans CB et al. Patholog Res. 2010; 2011:674182).

Clasificación anatómica

- Mediciones endoscópicas desde la arcada dentaria.
  - Esófago cervical:
    - Desde 15 cm hasta 20 cm.
  - Esófago torácico:
    - Superior: desde 20 cm hasta 25 cm.
    - Medio: desde 25 cm hasta 30 cm.
    - Inferior o de la unión esofagogástrica: desde 30 cm hasta 40 cm.
  - El esófago abdominal (5 cm) está incluido en el esófago torácico inferior.

Tumores de la Unión Esófago–gástrica (UEG)*

- Tumores con epicentro en:
  - Esófago torácico inferior.
  - Unión esofagogástrica (cardias).
  - 5 cm proximales del estómago con extensión a la UEG o al esófago.
- Tumores con epicentro en el estómago: a más de 5 cm de la unión esofagogástrica o dentro de los 5 cm pero no se extienden a la UEG o esófago: se estadifican como cáncer de estómago. (AJCC Cancer Staging Manual. 7th edition. New York, NY: Springer; 2010)

Estadificación (Estadificación 7ª Edición AJCC. 2010)

Se basa en información mundial de 13 instituciones de cinco países y tres continentes. Se incluyeron 4627 pacientes sometidos a esofagectomía, que no habían recibido tratamiento neoadyuvante ni adyuvante. Analizaron todas las causas de mortalidad y se realizaron grupos de estadio según sobrevida.

- Sobrevida a 5 años del cáncer de esófago con ganglio negativo: dominada por el T y modulada por:

OncoVol3_2_2011.indb 35 04/09/2012 01:16:55 a.m.

subtipo histológico, grado histológico y localización.

- Sobrevida a 5 años cáncer de esófago con ganglio positivo: dominada por el número de ganglios comprometidos.

T: Tumor Primario

TX: No puede establecerse un tumor primario.
TO: No hay evidencia de tumor primario.
Tis: Displasia de Alto Grado. (HGD)
T1: Tumor invade la lámina propia o la submucosa.
T2: Tumor invade la muscularis propia.
T3: Tumor invade la túnica adventicia.
T4a: Tumor invade las estructuras adyacentes resecables: pleura, pericardio o diafragma.
T4b: Tumor invade las estructuras adyacentes no resecables: aorta, cuerpo vertebral o traquea.

N: Ganglios linfáticos regionales (cualquier ganglio periesofágico desde los cervicales hasta los celíacos)

NX: No pueden establecerse ganglios linfáticos regionales.
NO: No hay metástasis en los ganglios linfáticos regionales.
N1: 1– 2 ganglios regionales comprometidos.
N2: 3– 6 ganglios regionales comprometidos.
N3: ≥ 7 ganglios regionales comprometidos.

M: Metástasis a distancia

MX: No puede establecerse metástasis a distancia.
MO: No hay metástasis a distancia.
M1: Metástasis a distancia.

Subtipo histológico

Adenocarcinoma.
Carcinoma Escamoso.

Grado Histológico

G1: Bien Diferenciado.
G2: Moderadamente Diferenciado.
G3: Pobremente Diferenciado.
G4: Indiferenciado.

Localización del tumor

Torácico superior: 20– 25 cm de la arcada dentaria.
Torácico medio: > 25– 30 cm de la arcada dentaria.
Torácico inferior: > 30– 40 cm de la arcada dentaria.
Tumores de la UEG*

Estadios adenocarcinomas

Estadio O:	Tis (HGD)	No	Mo	G1
Estadio IA:	T1	No	Mo	G1– 2
Estadio IB:	T1	No	Mo	G 3
	T2	No	Mo	G1– 2
Estadio IIA:	T2	No	Mo	G 3
Estadio IIB:	T3	No	Mo	Cualquier G
	T1– 2	N1	Mo	Cualquier G
Estadio IIIA:	T1– 2	N2	Mo	Cualquier G
	T3	N1	Mo	Cualquier G
	T4a	No	Mo	Cualquier G
Estadio IIIB:	T3	N2	Mo	Cualquier G
Estadio IIIC:	T4a	N1– 2	Mo	Cualquier G
	Cualquier T	N3	Mo	Cualquier G
Estadio IV:	Cualquier T	Cualquier N	M1	Cualquier G

Estadios carcinoma epidermoide

Estadio O:	Tis (HGD)	No	Mo	G1	Cualquier localización
Estadio IA:	T1	No	Mo	G1	Cualquier localización
Estadio IB:	T1	No	Mo	G2– 3	Cualquier localización
	T2– 3	No	Mo	G1	Esófago inferior
Estadio IIA:	T2– 3	No	Mo	G 1	Esófago superior o medio
	T2– 3	No	Mo	G2– 3	Esófago inferior
Estadio IIB:	T2– 3	No	Mo	G2– 3	Esófago superior o medio
	T1– 2	N1	Mo	Cualquier G	Cualquier localización
Estadio IIIA:	T1– 2	N2	Mo	Cualquier G	Cualquier localización
	T3	N1	Mo	Cualquier G	Cualquier localización
	T4a	No	Mo	Cualquier G	Cualquier localización
Estadio IIIB:	T3	N2	Mo	Cualquier G	Cualquier localización
Estadio IIIC:	T4a	N1– 2	Mo	Cualquier G	Cualquier localización
	T4b	Cualquier N	Mo	Cualquier G	Cualquier localización
	Cualquier T	N3	Mo	Cualquier G	Cualquier localización
Estadio IV:	Cualquier T	Cualquier N	M1	Cualquier G	Cualquier localización

OncoVol3_2_2011.indb 36 04/09/2012 01:16:55 a.m.

Tratamiento

- Enfermedad localizada (T is– T1–2 N0).
- Enfermedad resecable.

Cirugía

La cirugía es potencialmente curativa en tumores pequeños limitados al órgano, sin compromiso ganglionar, en donde es posible un R0.

CONTRAINDICACIONES

- Fístula tráqueo–brónquica constituida.
- Invasión de grandes vasos, corazón, cuerpo vertebral, órganos adyacentes: hígado, páncreas, pulmón, bazo.
- Compromiso ganglionar SCL en tumores de unión EG.
- Estadio IV (compromiso de ganglios no regionales o metástasis a distancia).

CONTRAINDICACIONES RELATIVAS

- Tumores T1–T3 con compromiso de múltiples regiones ganglionares tipo bulky que deberá valorarse según PS y edad.
- R0, T y N son factores pronóstico independientes.
- Si no es R0 la mayoría tienen RL y a distancia.
- Si post cirugía es:
  R1–2 → QTRT en base a CDDP/5Fu o cirugía dependiendo de la extensión

Abordaje quirúrgico

Determinado por: tipo histológico, localización, extensión de la linfadenectomía propuesta junto con factores del paciente y la experiencia del cirujano asegurando márgenes de resección radiales y longitudinales.

Abordajes quirúrgicos más frecuentes:

- Esofaguectomía transtorácica de Ivor Lewis (anastomosis en tórax) o Mc Keown (anastomosis cervical).
- Esofaguectomía transhiatal (laparotomía y anastomoisis cervical).
- Esofaguectomía transtorácica izquierda o toracoabdominal con anastomosis cervical

El tratamiento potencialmente curativo del adenocarcinoma debe incluir siempre la cirugía. No hay estudios prospectivos de tratamientos curativos sin cirugía (a diferencia del carcinoma epidermoide):

Linfadenectomía óptima

Depende del T, recomendándose la remoción de 10 ganglios para tumores T1, 20 ganglios para tumores T2, 30 ganglios para tumores T3–4. (Risk NP et al. Ann Surg 2010;251:46).

Algunas guías (por ejemplo: NCCN) recomiendan que al menos 15 ganglios deban ser removidos.

Luego de la QTRT el número de ganglios requeridos se desconoce aunque se recomienda sea similar.

TRATAMIENTO ONCOESPECÍFICO

- En tumores resecables ≥ T2 y/o N+ se han evaluado diferentes estrategias de tratamiento oncoespecífico neoadyuvante y adyuvante que intentan mejorar resultados de la cirugía.
- Los tumores unión EG han sido incorporados en ensayos clínicos de cáncer de esófago donde se ha evaluado principalmente la QTRT neoadyuvante así como también en los de cáncer gástrico con mayor énfasis en la evaluación de la QT perioperatoria y QTRT adyuvante.
- La mayoría de los ECR y metaanálisis de cáncer de esófago incluyen todas las variantes histológicos y tumores localizados en cualquier sector del esófago y unión EG.
- Quimioradioterapia definitiva sólo ha sido evaluada para los carcinomas epidermoides.

Tratamiento neoadyuvante

El tratamiento neoadyuvante ha sido el más extensamente evaluado en estudios clínicos teniendo en cuenta las potenciales ventajas del mismo:

- Trata tumor primario y micrometástasis al mismo tiempo.
- Evalúa la sensibilidad *in vivo*.
- Mejor tolerancia que en el postoperatorio.
- Aumenta el porcentaje R0 (factor pronóstico).
- Mejora disfagia, la alimentación y performance status del paciente antes de la cirugía.
- Posibilidad de Rcp o respuestas mayores.
- Tumores irresecables podría lograr resecabilidad.
- Potencial desventaja: se discute el tratamiento noeadyuvante aumenta la morbilidad y mortalidad postoperatoria.

RT neoadyuvante

No ha demostrado beneficio en un metanaalisis que incluye 1147 pacientes de 5 ECR con histología adenocarcinoma o carcinoma epidermoide (Arnot SJ et al. Cochrane Database Syst Rev 2005 ;(4):CD00179)

QT neoadyuvante

- Adenocarcinoma:
  Dado que la mayoría de los ECR incluyen pacientes con ambas histologías (Allum W H et al. Lancet 2002; 359:1727, Kelsen D P et al. JCO 2007; 25:3719–3725) o pacientes con tumores del esófa-

OncoVol3_2_2011.indb 37 04/09/2012 01:16:55 a.m.

go, unión EG y gástrico (Ychou M et al. JCO 2011; 29:1715–1721), el valor de la QT neoadyuvante para el adenocarcinoma de esófago ha sido evaluado en un metanálisis publicado recientemente (Soquist K et al. Lancet Oncol 2011; 12:681) que incluye resultados de estudios discriminados por histología o localización, observándose beneficio en sobrevida a favor de la QT neoadyuvante (n=470; beneficio en sobrevida: HR 0.83 IC 95% 0.73–0.95)
Plan: CDDP 80 mg/m^2 i.v. D1 + 5Fu 800 mg/m^2–1 g/m^2 i.c. D1–5 c/21dias

- Carcinoma epidermoide:
  El mismo metanálisis citado (Soquist K et al. Lancet Oncol 2011;12:681) que analiza resultados de 9 ECR con histología epidermoide (n=554) no muestra beneficio de la QT neoadyuvante. (HR 0.92, IC 95% 0.81–1.04). Este resultado es concodante con el de otro metanálisis también publicado en el 2011 para tumores epidermoides (Kranzfelder M et al. Br Journal of Surg 2011;98:768)

QTRT neoadyuvnte

Dado el bajo número de pacientes de ECR que evalúan la QTRT surge la necesidad de los metanálisis para analizar beneficio de esta estrategia Todos los estudios publicados muestran mayor sobrevida con la QTRT neoadyuvante vs cirugía, pero la diferencia alcanza niveles de significación estadística en sólo cuatro de estos estudios. (Walsh TN et al. N Engl J Med 1996, 335(7):462; Tepper J et al; J Clin Oncol 2008;26(7):1086–1092; Lv J et al. World J Gastroenterol 2010; 16:1649, van der Gaast Aet al. Proc Am Soc Clin Oncol 2010; 28 (15 suppl): 4004)

Al menos cuatro metaanálsiss muestran que la QTRT neoadyuvante ofrece beneficio en sobrevida estadísticamente significativo vs. la cirugía. (Kranzfelder M et al. British Journal of Surgery 2011:98:768; Fiorica F et al. Gut 2004, 53(7):925; Urschel. JD. Am J Surg 2003,185(6):538; Soquist K et al. Lancet Oncol 2011; 12:681)

Uno de los metanálisis publicados más recientemente (Soquist K et al. Lancet Oncol 2011; 12:681) que incluye 13 ECR (n=1932) y analiza resultados según tipo histológico muestra que este beneficio es similar para ambos tipos histológicos.

- Carcinoma epideromide: HR 0,80 (IC 95% 0,63–0,93).
- Adenocarcinoma: HR 0,75 (IC 95% 0,59–0,95).

Planes de QT

- CDDP 75–100 mg/m^2 y 5FU 800 –1000 mg/m^2 i.c D1–4 primera y última semana de la RT (adenocarcinoma y carcinoma epidermoide).
- Carboplatino AUC 2 paclitaxel 50 mg/m^2 semanal (carcinoma epidermoide).

Dosis RT

- 40 –50.4 GY
  En el adenocarcinoma de esófago los estudios son insuficientes para definir si la QTRT es superior a la QT neoadyuvante. La QTRT obtiene mayor porcentaje de Rcp, lo que se asocia a un mejor pronóstico. Comparaciones indirectas muestran RCp 20–40% con QTRT vs. < 4% con la QT neoadyuvante Un solo estudio (Stahl M et al. J Clin Oncol 2009; 27:851) que aleatorizó 126 pacientes con adenocarcinoma de esófago T3–T4NXM0 a QT neoadyuvante con CDDP– 5FU vs. igual QT seguido de QTRT con CDDP/VP16 seguido de cirugía muestra, con un seguimiento mediano de 46 meses, un mejor control local (diferencia 17%) y sobrevida global (SV a 3 a: 28% vs. 47%) a favor de la combinación de tratamientos, si bien las diferencias no alcanzaron significación estadística. Son necesarios más estudios para definir cuál estrategia es superior. En este estudio el tratamiento combinado se asoció a mayor mortalidad postoperatoria (10% vs. 4% p=0,26).

QTRT definitiva

Ha sido evaluada principalmente para tumores con histología epidermoide.

- Es el tratamiento estándar de los tumores esófago cervical.
  - QT/RT es superior a RT exclusiva. (Cooper et al. JAMA; 1999(28):1623. Wong R et al. Cochrane Dabtabase Syst Rev 2006)
  - QT/RT tiene porcentajes de SV y control local comparables a la cirugía sola. Chiu PW et al. J Gastrointest Surg.2005;9(6):794–80)
- Es una alternativa válida a la cirugía en pacientes inoperables (Anderson SE et al. Br J Cancer 2007;94:1369) o que rechazan la misma.

Plan: CDDP 75 mg/m^2 i.v. D1 + 5Fu 1 g/m^2 i.c. D1–4 c/28 d, durante la primera y última semana de la RT (50.4 Gy).

Luego de la RT realizar dos ciclos más de CDDP/5Fu a iguales dosis.

Papel de la cirugía luego de un tratamiento de inducción con QTRT

Dos estudios clínicos fase III, uno alemán (Stahl M. J Clin Oncol 2005:23(10):2310) y otro francés (Bedenne L et al. J Clin Oncol 2007; 25:1160) con bajo número de pacientes (172 y 259, respectivamente) han evaluado cual es el papel de la cirugía en el ca epidermoide

OncoVol3_2_2011.indb 38 04/09/2012 01:16:56 a.m.

locorregionalmente avanzado luego de una QTRT de inducción.

Se identifican dos grupos de pacientes:

a) Pacientes respondedores que podrían evitar la morbimortalidad de la cirugía y completar el tratamiento con una QTRT definitiva (hasta 60 Gy) ya que en términos de sobrevida parecen ser estrategias equivalentes, si bien el control locorregional es superior con la cirugía.
   Resultados del estudio francés (Bedenne L et al. J Clin Oncol 2007; 25:1160):
   Sobrevida a dos años: 34% (cirugía) vs. 40% (QTRT); p= 0.44.
   Control locorregional: 66% (cirugía) vs. 57% (QTRT); p= 0.03.
   Mortalidad postoperatoria: 9,3% (cirugía) vs. 0,8% (QTRT); p= 0.002.
b) Pacientes no respondedores, de mal pronóstico donde el rescate quirúrgico mejora la sobrevida si es posible una resección R0.

Evaluación de la respuesta al tratamiento QTRT

Si bien el PET– CT parece el estudio de elección para evaluar la respuesta al tratamiento neoadyuvante en cáncer de esófago, se necesitan más estudios prospectivos, con mayor número de pacientes para confirmar su utililidad. (Kim TJ et al. Radiographics 2009;29(2):403).

En un estudio (Cerfolio RJ et al. J Thorac Cardiovasc Surg. 2005;129:123) el PET– CT mostró ser superior a la TC y ecoendoscopia para evaluar compromiso ganglionar y respuesta completa luego de la QTRT La disminución de la captación del FDG se relacionado estrechamente con la sobrevida y la respuesta patológica (Swisher SG et al. Cancer 2004; 101:1776).

No se ha establecido el tiempo óptimo para su realización.

La ecoendoscopia con biopsia, la TC y/o PET CT deberían ser considerados estudios complementarios para la reestadificación de pacientes con cáncer de esófago que reciben QTRT neoadyuvante.

TRATAMIENTO ADYUVANTE

- Carcinoma epidermoide.
  - Las QT o RT adyuvantes no han demostrado beneficio en los ECR (Teniere P et al. Surg Gynecol Obstet 1991; 123; Fok M et al. Surgery 1993; 113: 138; Zieren HU et al. World J Surg 1995; 19: 444; Ando N et al. J Thorac Cardiova Surg 1997; 114: 205; Ando N et al. J Clin Oncol 2003; 21: 4592, Lee J et al. Ann Surg Oncol 2011: publicación electrónica).
  - QTRT concurrente adyuvante ha sido poco evaluada con un sólo estudio fase III positivo publicado en el 2010 (Lv J. World J Gastroentrol 2010; 16:1649). En este estudio 283 ptes con cáncer epidermoide de esófago Estadio II y III fueron aleatorizados a: QTRT adyuvante con CDDP – Paclitaxel x 2 series concurrente con RT (40 Gy), cirugía o igual tratamiento administrado en la neoadyuvancia. Con seguimiento mediano de 45 meses se confirma beneficio significativo en sobrevida libre de enfermedad y sobrevida a 3 años en los brazos que reciben tratamiento adyuvante o neoadyuvante vs. la cirugía (SV a 3 años 63,5% neoadyuvancia vs. 62,8% adyuvancia vs. 51,3% cirugía; p=0.0176), sin diferencias significativas entre la adyuvancia y neoadyuvancia.
- Adenocarcinoma.
  - Información escasa sobre RT o QT adyuvante exclusiva.

QTRT concurrente

Los resultados del estudio de Mac Donald (McDonald et al. N Engl J Med 2001) en cáncer gástrico son aplicables a estos tumores ya que se incluyeron un 20% de tumores de la unión EG. Recientemente se reportaron resultados luego de más de 10 años de seguimiento [J Clin Oncol 27:15s, 2009 (suppl; abstr 4515)]: en el mismo se confirma el mantenimiento en el beneficio en SVG (HR 1,32, p = 0,004) y SVLE (HR 1,51, p < 0,001). Se recomienda para tumores T3/T4 y/o N+ (que representan la mayoría de los pacientes incluídos en este estudio) y que no hayan recibido previamente tratamiento neoadyuvante.

Plan

- Primera serie pre RT: 5 Fu 425 mg D1–D5 en bolo y leucovorin 20 mg D1–D5 en bolo.
- RT: dosis de 4500 cGY.
- 1ª serie de QT concurrente con inicio de RT:
  - 5Fu y leucovorin a iguales dosis que plan anterior por 4 días.
- 2ª serie de QT concurrente con final de RT:
  - 5Fu y leucovorin a iguales dosis que plan anterior por 3 días.
- Finalizada la QT–RT concurrentes se continúa con dos series más de QT con el mismo esquema de la primera serie.

QT perioperatoria

- Los pacientes que recibieron QT neoadyuvante podrían beneficiarse de la QT adyuvante basado en los resultados del estudio MAGIC en cáncer gástrico que incluye un 27% de tumores del esófago y de

OncoVol3_2_2011.indb 39 04/09/2012 01:16:56 a.m.

la unión EG con beneficio significativo demostrado en sobrevida libre de enfermedad y sobrevida global (13% a 5 años) vs. cirugía.

En suma

Tratamiento oncoespecífico de la enfermedad resecable. Se plantea en tumores T2 y/o N+

- Adenocarcinoma.
  La tendencia mundial es a ser tratados en forma similar al adenocarcinoma gástrico:
  - QT neoadyuvante y adyuvante (CDDP–5FU ic, ECF o plan modificado).

  Otra opción:
  - QTRT neaodyvuante (CDDP – 5FU i.c. primera y última semana de la RT).
    No hay estudios suficientes para definir cuál estrategia es superior, si bien el tratamiento combinado se asocia a mayor porcentaje de respuestas completas patológicas, la mortalidad postoperatoria es superior
    En pacientes con tumores T3/T4 y/o N+ que no han recibido tratamiento neoadyuvante puede plantearse QTRT adyuvante (plan Mac Donald).
- Carcinoma epidermoide.
  - QTRT neoadyuvante (CDDP–5FU ic en la primera y última semana de la RT o Carboplatino–Paclitaxel /semanal con RT)
  - QTRT definitiva es una alternativa válida a la cirugía en términos de sobrevida en pacientes con tumores locorregionalemente avanzados con buena respuesta a la QTRT de inducción (estudios Stahl y Bedenne), aunque el control locorregional es inferior que con cirugía.

En pacientes operados que no han recibido tratamiento oncoespecífico neoadyuvante podría plantearse la QTRT adyuvante, si bien ha sido poco evaluada.

TRATAMIENTO DE SOPORTE

En pacientes con PS ≥ 3, o que no toleran tratamiento oncoespecífico:

- Paliación de la disfagia.
  - RT.
  - Tubo endoluminal.
  - Láser.
  - Terapia fotodinámica.
  - Dilataciones.
- Soporte nutricional (enteral).
- Manejo del dolor: farmacológico, RT.

La selección del tratamiento se debe realizar en forma individual.

ENFERMEDAD METASTÁSICA

QUIMIOTERAPIA

- Ofrece beneficios:
  - Calidad de vida.
  - Control disfagia (60–80%).
- Sin beneficio en SV.
- SVM 8 meses.
- PQT vs. MQT: superior en porcentaje de respuestas y SVM.

Planes

- MQT: CDDP, 5–Fu, vinorelbine, taxanos, mitomicina C.
- PQT: CDDP/5Fu.
- CDDP/taxanos.

En estudios clínicos aleatorizados no se observó beneficio con ningún plan específico de QT.

En el adenocarcinoma avanzado de esófago y de la unión esófago–gástrica (UEG) se pueden utilizar los mismos planes que se utilizan en el adenocarcinoma gástrico avanzado.

El estudio REAL 2 (N Engl J Med 2008;358:36–46) un estudio fase 3 que incluyó 1002 pacientes, con adenocarcinoma avanzado de esófago y UEG (2/3 de los pacientes) y gástrico (1/3 pacientes), que compara el plan ECF con planes modificados sustituyendo el 5–Fu por capecitabine y el cisplatino por el oxaliplatino (EOX, ECX, EOF). Se constata similar eficacia de los 4 planes en SVLP y en SVG; si bien el plan EOX muestra mayor SVM comparado con el ECF (SVM 11,2 vs. 9,9 meses, p 0,020).

Los estudios REAL 2, ML 17032 (comapra cispolatino + 5–Fu vs. Cisplatino + capecitabine) [Annals of Oncology 2009;20:666–673] y un metaanálisis (Annals of Oncology 2009;20:1529–1534) que los incluye, avalan la sustitución del 5Fu IC por el capecitabine, con similar eficacia en SVLP y SVM pero con mayor tasa de respuestas a favor de quienes reciben capecitabine (45,6 % vs. 38,4%, p = 0,006).

Dados los resultados del estudio ToGa (Lancet 2010; 376: 687–97) que incluye un 20% de pacientes con adenocarcinoma UEG, se acepta el uso de trastuzumab + cisplatino + fluoropirimidinas, en pacientes Her 2 positivo (IHQ +++ o IHQ ++ y FISH +) en los que se observó un beneficio estadísticamente significativo en SVM (16 vs. 11,8 meses).

[Ver pautado de Cáncer gástrico, sección “cáncer gástrico diseminado” y planes de QT].

OncoVol3_2_2011.indb 40 04/09/2012 01:16:56 a.m.

Cáncer de estómago

Dra. Cecilia Castillo[1], Dr. Gabriel Krygier[2], Dra. Lucía Delgado[3]
1. Asistente de Oncología Clínica.
2. Profesor Agregado de Oncología Clínica.
3. Profesora de Oncología Clínica.

Diagnóstico

- Endoscopía con biopsia/biopsias múltiples. El mayor número de biopsias eleva el porcentaje de certeza en el diagnóstico. Cuatro a siete biopsias es lo recomendable.
- TC de tórax, abdomen y pelvis. Es el procedimiento de elección para detectar metástasis. Menor precisión que la ecografía endoscópica para detectar el grado de penetración del tumor en el espesor de la pared gástrica y el compromiso de los ganglios linfáticos. Cerca del 50% de los pacientes tiene enfermedad más extendida, en el momento de la laparotomía, que lo detectado por la TC.
- Ecografía endoscópica. Permite establecer con mayor precisión la profundidad de la invasión tumoral (T) y es más precisa para detectar la presencia de metástasis ganglionares (83% de correcta estadificación y 66% de detección de los ganglios metastásicos).
- Laparotomía. Es el principal método para establecer el estadio y el grado de resecabilidad. Su realización no aumenta la tasa de mortalidad.
- Laparoscopia con citología del líquido de lavado peritoneal: se recomienda para evaluar la diseminación peritoneal en pacientes candidatos a cirugía con tumores locorregionalmente avanzados (T3/T4 y/o N+) por ecografía endoscópica.
- PET-TC: no se recomienda en forma rutinaria (poco sensible en varios tipos, sobre todo en tipo en anillo de sello). Papel limitado en el diagnóstico inicial y en la detección de recurrencia. Valor potencial en la predicción y evaluación precoz de la respuesta a la quimioterapia neoadyuvante.
- Determinación de la expresión de HER2: en pacientes con enfermedad metastásica
- CEA. El 40%-50% de los pacientes con cáncer gástrico tiene una elevación de este marcador en la etapa de diseminación metastásica. Es más importante para el seguimiento que para el diagnóstico.

Estadificación

Clasificación TNM AJCC 7ª edición 2010

La clasificación se aplica solamente a los carcinomas. Debe existir confirmación histológica de la enfermedad. Los tumores situados en la unión esófago-gástrica (UEG) o en los 5 cm proximales del estómago con invasión de la UEG son estadificados utilizando el sistema TNM para adenocarcinoma de esófago.

- *Subsitios anatómicos:*
  - Cardias.
  - Fundus.
  - Cuerpo.
  - Antro y píloro.
- *Ganglios linfáticos regionales.*
  Los ganglios linfáticos regionales son los ganglios perigástricos a lo largo de la curvatura menor y mayor, los ganglios a lo largo de los vasos gástricos izquierdos, vasos hepáticos comunes, vasos esplénicos, y arteria celíaca así como los ganglios hepatoduodenales.

La invasión de otros ganglios linfáticos intra-abdominales como los retropancreáticos, mesentéricos y para-aórticos los clasifica como metástasis a distancia.

OncoVol3_2_2011.indb 41 04/09/2012 01:16:56 a.m.

TNM CLASIFICACIÓN CLÍNICA

T: Tumor primario

Tx Tumor primario no puede ser evaluado
To Sin evidencia de tumor primario
Tis Carcinoma in situ: tumor intraepitelial sin invasión de la lámina propia.
T1 Tumor que invade la lámina propia, muscular de la mucosa o submucosa.
T1a Tumor invade la lámina propia o la muscular de la mucosa.
T1b Tumor invade la submucosa.
T2 Tumor que invade la muscularis propia.[1]
T3 Tumor invade el tejido conectivo subseroso sin invadir el peritoneo visceral o las estructuras adyacentes.
T4 Tumor invade la serosa (peritoneo visceral) o estrucutas adyacentes
T4a Tumor que invade la serosa.
T4b Tumor que invade estructuras adyacentes.

N: Ganglios linfáticos regionales

Nx Los ganglios linfáticos regionales no pueden ser evaluados.
No Ganglios regionales sin metástasis.
N1 Metástasis en 1 a 2 ganglios linfáticos regionales.
N2 Metástasis en 3 a 6 ganglios linfáticos regionales.
N3 Metástasis en más de 7 ganglios linfáticos regionales.
N3a 7–15 ganglios
N3b 16 o más ganglios

M: Metástasis a distancia

Mx Metástasis a distancia no pueden ser evaluadas.
Mo Sin metástasis a distancia.
M1 Metástasis a distancia. (La citología peritoneal positiva se clasifica como M1)

PTNM CLASIFICACIÓN PATOLÓGICA

Las categorías pT, pN y pM corresponden a las categorías T, N y M.

pNO. El examen histopatológico de un espécimen de linfadenectomía regional debe incluir habitualmente 15 ó más ganglios linfáticos.

G: Grado Histopatológico

Gx Grado de diferenciación no puede ser evaluado
G1 Bien diferenciado.
G2 Moderadamente diferenciado.
G3 Pobremente diferenciado.
G4 Indiferenciado.

1 Un tumor puede penetrar la muscularis propia con extensión a los ligamentos gastrocólico o gastrohepático o al epiplón menor y mayor sin perforación del peritoneo visceral que cubre estas estructuras. En estos casos el tumor es clasificado como T2. Si existiera perforación del peritoneo visceral que cubre los ligamentos gástricos o epiplón, el tumor es clasificado como T3.

Estadificación AJCC 7ª edición 2010

Estadio O	Tis	No	Mo
Estadio IA	T1	No	Mo
Estadio IB	T1	N1	Mo
	T2	No	Mo
Estadio IIA	T1	N2	Mo
	T2	N1	Mo
	T3	No	Mo
Estadio IIB	T4a	No	Mo
	T3	N1	Mo
	T2	N2	Mo
	T1	N3	Mo
Estadio IIIA	T4a	N1	Mo
	T3	N2	Mo
	T2	N3	Mo
Estadio IIIB	T4b	No– N1	Mo
	T4a	N2	Mo
	T3	N3	Mo
Estadio IIIC	T4b	N2– N3	Mo
	T4a	N3	Mo
Estadio IV	Cualquier T	Cualquier N	M1

Tratamiento

Tratamiento Adyuvante (E IB– EIV MO)

QUIMIO–RADIOTERAPIA CONCURRENTES

Está demostrado su beneficio en términos de SVM (36 vs. 27 meses, p 0.005) y SVLP (HR 1.52, p < 0.001) para el brazo que recibió QT/RT (McDonald et al. N Engl J Med 2001).

Plan

- Primera serie pre RT: 5 Fu 425 mg en bolo D1–D5 y Leucovorin 20 mg en bolo D1–D5
- RT: dosis de 4500 cGY a partir del D28
- 1ª serie de QT concurrente con inicio de RT:
- 5Fu 400mg/m^2 en bolo y leucovorin 20 mg/m^2 en bolo por 4 días.
- 2ª serie de QT concurrente con final de RT:
- 5Fu 400 mg/m^2 en bolo y leucovorin 20 mg/m^2 en bolo por 3 días en la 5ª semana de RT.

Un mes después de Finalizada la QT–RT concurrentes se continúa con dos series más de QT con el mismo esquema de la primera serie.

En el congreso de ASCO 2009 se presentaron los resultados, luego de más de 10 años de seguimiento, del estudio Mc Donald (J Clin Oncol 27:15s,2009 (suppl; abstr 4515)]. En el mismo se confirma el mantenimiento en el beneficio en SVG (HR 1,32, p = 0,004)

OncoVol3_2_2011.indb 42 04/09/2012 01:16:57 a.m.

y SVLE (HR 1,51, p < 0,001) con RT/QT postoperatoria. Este beneficio se evidencia en todos los grupos de pacientes excepto en aquellos con cáncer gástrico variante histológica difuso [HR 0,97 (0,62–1,40)]. No se evidenció un aumento en la toxicidad tardía.

El estudio CALGB 80101, un estudio randomizado, fase 3, presentado en el congreso de ASCO 2011, compara el uso de ECF pre y post 5Fu/RT vs 5Fu/LV pre y post 5Fu/RT, tras cirugía con criterio curativo en 546 pacientes con adenocarcinoma gástrico y de la UEG. No se evidencia beneficio estadisticamente significativo en SVG y SVLP. Ambos brazos fueron bien tolerados, presentando el brazo con ECF menor porcentaje de efectos adversos ≥ grado 3 (diarrea, mucositis, deshidratación) y neutropenia gr 4 [J Clin Oncol 29: 2011 (suppl; abstr 4003)].

QUIMIOTERAPIA EXCLUSIVA

No existe consenso sobre su beneficio.

El estudio clínico CLASSIC (J Clin Oncol 29: 2011 (suppl; abstr LBA4002), presentado en el congreso de ASCO 2011, es un estudio japonés, fase 3, en el cual se estudió el uso de XELOX adyuvante en el adenocarcinoma gástrico, en 1035 pacientes, E II–III, tras la cirugía + disección ganglionar D2 vs. cirugía exclusiva. El XELOX adyuvante demostró aumentar significativamente la SVLE a 3 años (74%) comparado con la cirugía exclusiva (60%) (p <0,0001),requiriéndose mayor seguimiento para valorar beneficio en SVG. Es de destacar que el brazo con PQT no fue comparado con el tratamiento considerado estándar en la adyuvancia del cáncer gástrico (plan McDonald).

Neoadyuvancia

El estudio MAGIC (Cunningham et al. N Engl J Med 2006) que utiliza ECF como QT perioperatoria (neoadyuvante y adyuvante) ha demostrado beneficios en sobrevida con respecto a la cirugía exclusiva en estadios localizados, resecables. La QT mejora la SVLE (HR 0,66; p < 0,001) y SVG a 5 años (23% vs 36 %; p =0,009) en este subgrupo de pacientes. Otros índices también mejoran con este plan, como el tamaño tumoral, y la extensión del compromiso nodal. Este plan ofrece dificultades para su implementación en el medio ya que requiere de infusión continua por 21 días e incluye epirrubicina. Sin embargo podría ser una opción válida en casos de tumores gástricos resecables, cuando el paciente sea enviado a consulta oncológica en el preoperatorio.

Basado en los resultados del estudio REAL 2 en cáncer gástrico metastático (Annals of Oncology 2009;20:666–673) es posible utilizar planes modificados de ECF de más fácil implementación (EOX, ECX, EOF).

En 2011 se publican los resultados de un estudio francés (Ychou M et al, J Clin Oncol 2011;29:1715) randomizado, fase 3, que incluye 224 pacientes con adenocarcinoma de esófago (75%) y gástrico (25%), con enfermedad resecable, que compara QT perioperatoria con cisplatino/5Fu IC vs cirugía exclusiva, con un seguimiento mediano de 5,7 años. Se evidencia un beneficio en SVLE (34 vs. 19%, p 0,003), en SVG a 5 años (38 vs. 24%, p 0,02) y mayor porcentaje de cirugías R0 (84 vs. 73%, p 0,04) para el brazo con QT. Si bien 38 % de los pacientes en el brazo con QT presentaron toxicidad grado 3–4, no se registraron diferencias en la mortalidad postoperatoria.

Tratamiento del cáncer gástrico avanzado

CÁNCER GÁSTRICO LOCALMENTE AVANZADO

El cáncer gástrico localmente avanzado se define como irresecable inicialmente. La sobrevida promedio para los pacientes no tratados es de 11 meses. El objetivo primario es la resecabilidad.

Estadios III: T3–T4, N+, M0

La quimioterapia neoadyuvante podría ser una opción para el tratamiento del cáncer gástrico en esta etapa.

Existen numerosos estudios fase 2 con distintos planes de QT que demuestran la posibilidad de aumentar la resecabilidad de los tumores localmente avanzados. No existe un régimen óptimo. Sin embargo, este aumento de la resecabilidad hasta ahora no ha demostrado beneficio en términos de sobrevida en comparación con la quimioterapia exclusiva.

CÁNCER GÁSTRICO DISEMINADO

El cáncer gástrico diseminado es el estadio IV. La sobrevida promedio estimada sin tratamiento es de 3 meses y los objetivos del tratamiento son: paliación de síntomas, mejorar la calidad de vida y sobrevida.

La revisión de cuatro trabajos aleatorizados utilizando los planes de QT más frecuentes vs. el mejor tratamiento de soporte (MTS) mostró que la sobrevida mediana con QT es superior al MTS.

La QT mejoro la calidad de vida de los pacientes diseminados en los estudios diseñados exclusivamente para evaluar esta variable.

La evaluación de monoterapia vs. PQT mostró que existen ventajas estadísticamente significativas en sobrevida global con PQT sobre monoterapia. La diferencia neta es de 1 mes.

El S1 (fluopirimidina oral) es una opción a utilizar en cáncer gástrico tipo difuso avanzado en lugar del

OncoVol3_2_2011.indb 43 04/09/2012 01:16:57 a.m.

5Fu (BIC) en caso de estar disponible. (FLAGS trial).

En cáncer gástrico avanzado deberá realizarse la determinación del Her 2 neu por IHQ/FISH considerándose positiva el Her 2 neu 3+ con marcación de > 10% de las células tumorales (en pieza de resección) o con más de 5 células (clusters) positivas en material de biopsia gástrica.

En dicho caso el agregado del trastuzumab a la QT (cisplatino–5Fu o cisplatino/capecitabine) aumenta la SLE y la SV en forma estadísticamente significativa así como la tasa de respuestas y los parámetros de calidad de vida (TOGA trial).

TOGA cumplió su objetivo inicial, trastuzumab reduce el riesgo de muerte en un 26% cuando se combina con QT estándar (HR 0,74) y prolonga la SV mediana en casi 3 meses (11,1 a 13,8 meses; p=0,0046) en pacientes con cáncer gástrico HER2–positivo. Todos los objetivos secundarios del trabajo también se cumplieron (PFS, TTP, ORR, CBR).

El agregado del trastuzumab a la QT fue bien tolerado: no hubo diferencias en el perfil global de seguridad, incluyendo los efectos cardiovasculares entre ambos brazos. Se recomienda su utilización en primera línea de cáncer gástrico metastásico Her 2 neu 3+ o 2+/FISH positivo, siempre que se asocie a la QT correspondiente.

Los planes recomendados asocian tres drogas que incluyan el cisplatino y la epirrubicina.

- El ECF (epirrubuicina, cisplatino, 5 fluouracilo) es el que ha mostrado mejores resultados.
- El DCF (docetaxel+5 Fu+CDDP) tiene resultados superiores en tiempo a la progresión, en respuestas globales y una modesta ventaja en sobrevida con respecto a los planes clásicos pero con elevada toxicidad. Por ello debería reservarse para individuos jóvenes con buen *performance status*.
- El CDDP+5 Fu (cisplatino, 5 fluouracilo) continúa siendo un plan estándar.
  - El 5 Fu+Irinotecan (con infusión continua de 5 Fu) es una alternativa válida para los pacientes con contraindicaciones para recibir cisplatino.
  - La asociación de 5 Fu+antraciclinas y el 5 Fu monodroga son alternativas válidas para los pacientes que no pueden recibir los planes de elección.

PLANES DE QUIMIOTERAPIA

- ECF (c/3 semanas) o sus modificaciones: EOX, ECX, EOF
  Epirrubicina: 50 mg/m^2 D1
  Cisplatino: 60 mg/m^2 D1
  5–Fu: 200 mg/m^2 D1 al 21

- ECF MODIFICADOS:
  Epirrubicina 50 mg/m^2 D1 cada 21 días,
  Cisplatino 60 mg/m^2 D1 x 3 ciclos preoperatorios
  Capecitabine 625 mg/m^2 2 veces al día, D1–21 x 3 ciclos postoperatorios

  Epirrubicina 50 mg/m^2 D1 cada 21 días
  Oxaliplatino 130 mg/m^2 D1 x 3 ciclos preoperatorios
  Capecitabine 625 mg/m^2 2 veces al día, D1–21 x 3 ciclos postoperatorios

  Epirrubicina 50 mg/m^2 D1 cada 21 días
  Oxaliplatino 130 mg/m^2 D1 x 3 ciclos preoperatorios
  5Fu 200 mg/m^2 IC en 24 hs D1–21 x 3 ciclos postoperatorios

- DCF (cada 21 dias)
  Docetaxel: 75 mg/m^2 D1
  5 Fu: 750 mg/m^2 en Infusión contínua D1–D5 o Capecitabine
  CDDP: 75 mg/m^2 D1

  CDDP+5 Fu (cada 28 dias) o Capecitabine
  Cisplatino: 100 mg/m^2 D1
  5 fluouracilo: 1000 mg/m^2 en infusión continua D1–D5

  5 Fu+ Lv + Irinotecan (semanal por 6 sem)
  Irinotecan 80 mg/m^2 D1
  Leucovorin 500 mg/m^2 en 2 horas
  5 Fluouracilo 2000 mg/m^2 I/c de 22 hs

  5 Fu (cada 28 dias)
  5 Fluouracilo 1000 mg/m^2 I.c. D1 – D5 cada 28 días.

TOGA

Capecitabine 1000 mg/m^2 v.o. 2 v.d., d1–14 c/3s x 6 ciclos o 5–Fluorouracilo 800 mg/m^2/d en BIC (d1–5) c/3 s x 6 ciclos
+
Cisplatino 80 mg/m^2 c/3s x 6 ciclos
+
Trastuzumab 8 mg/kg dosis carga seguida de 6 mg/kg c/3s hasta progresión.

OncoVol3_2_2011.indb 44 04/09/2012 01:16:57 a.m.

CHLCC

Capacitación profesional para el tratamiento del tabaquismo: un desafío

Ps. Amanda Sica
Comisión Honoraria de Lucha Contra el Cáncer
Área de Capacitación Técnico Profesional

En Uruguay, según la última encuesta realizada sobre tabaco (*Global Adults Tobacco Survey*, CDC, OPS, MSP–2009) fuma actualmente el 25% de las personas de 15 años o más, 30,7% de los hombres y 19,8% de las mujeres (figura 1).

Según datos de la misma encuesta, más del 75% de los fumadores está planeando o está pensando en dejar de fumar. El 48% de los que fumaron el año anterior hizo al menos un intento de cesación en los últimos 12 meses (figura 2).

El tabaquismo, más allá de todas las consideraciones que conocemos sobre la importancia que tiene como factor de riesgo evitable de las enfermedades prevalentes y particularmente de muchos cánceres, además del de pulmón, es una enfermedad **adictiva**. Por lo tanto, cuando le aconsejamos a un paciente abandonar el tabaquismo, le estamos hablando de **abandonar una adicción**.

Tal vez no todos tengamos tan claro este punto, que es fundamental para lograr disminuir la prevalencia. El hecho que el tabaco sea una droga de venta legal, a veces no sólo confunde al paciente, sino también al profesional de la salud, restándole trascendencia a la dificultad que puede llegar a tener el paciente en lograr un cambio.

FIGURA 1. PREVALENCIA DE FUMADORES DIARIOS POR EDAD Y SEXO. GATS URUGUAY, 2009

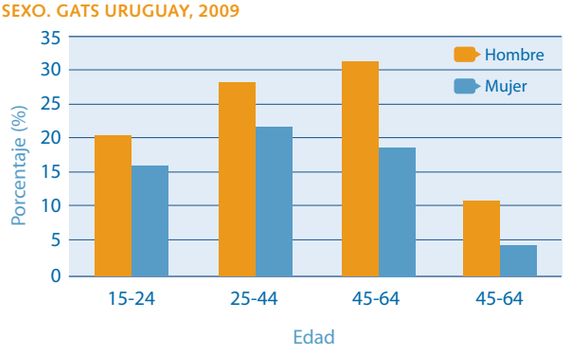
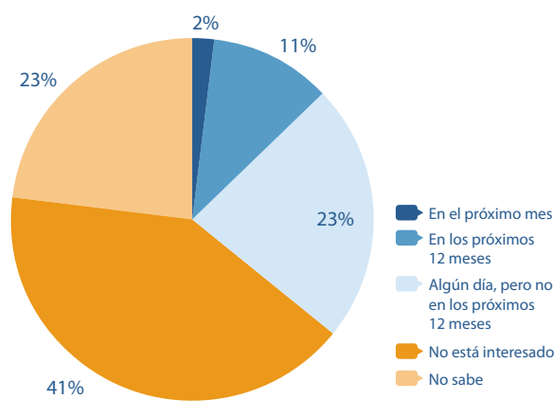


FIGURA 2. INTERÉS EN DEJAR DE FUMAR. GATS URUGUAY, 2009



Se está instrumentando de a poco la formación estudiantil, agregando a la currícula en varias facultades el entrenamiento para el tratamiento del tabaquismo; hasta hace pocos años no existían, salvo casos aislados, instancias de formación del equipo de salud para abordar este –no tan sencillo– tema.

Teniendo en cuenta que el tabaquismo es el principal factor de riesgo evitable para el desarrollo del cáncer de pulmón, principal causa de muerte por cáncer en hombres, el Área de Capacitación Técnico–Profesional de la Comisión Honoraria de Lucha contra el Cáncer consideró de real interés desarrollar actividades de capacitación para el equipo de salud, con el fin de proveer conocimientos y habilidades para mejorar la eficacia en la intervención de fumadores en la clínica diaria y de comenzar a formar especialistas para tratamientos en policlínicas especializadas. La primera actividad que se realizó en el año 1999 se llamó “Formación de Formadores para el Tratamiento del Tabaquismo”.

Por las características del tabaquismo como enfermedad, se planteó la necesidad de adoptar un enfoque particu-

OncoVol3_2_2011.indb 45 04/09/2012 01:16:58 a.m.

Curso	Destinatarios	Duración	Objetivos	Créditos
Teórico–Práctico para el Tratamiento del Tabaquismo. 1er. Nivel On–Line*	Equipo de Salud	5 semanas On–line + 2 encuentros presenciales	Proveer herramientas sencillas para realizar en la consulta diaria una intervención breve	20
Teórico–Práctico para la Prevención, Diagnóstico y Tratamiento del Tabaquismo. 2do. Nivel – Presencial	Equipo de Salud	7 encuentros presenciales de 8 horas de duración cada uno	Profundizar conocimientos acerca del control del tabaco y la evolución del tabaquismo como enfermedad. Mejorar la calidad de la intervención en la clínica diaria y en la policlínica especializada.	29
Aprendizaje en la Práctica para el Tratamiento del Tabaquismo	Equipo de Salud	14 encuentros presenciales de 4 horas de duración cada uno	Entrenar en habilidades para organizar y/o participar de una unidad especializada de tratamiento de tabaquismo. Es requisito haber realizado y aprobado previamente el curso de 2do. Nivel – Presencial.	48
De Joven a Joven **	Equipo de Salud Prioridad 1er. Nivel de Atención y Medicina familiar y comunitaria	2 encuentros presenciales de 8 horas de duración cada uno	Capacitar en la prevención de conductas de riesgo y tratamiento del tabaquismo en jóvenes.	18

*En este curso han participado como alumnos (en los últimos tres años), funcionarios de los Ministerios de Salud de diferentes provincias argentinas.
**Por las características que tienen la prevención y tratamiento del tabaquismo en adolescentes, se dicta un curso especial para ese colectivo.
Se capacita a profesionales en la formación de promotores jóvenes, que puedan transmitir desde una propuesta lúdica entre pares, en forma de talleres, un contenido basado en lo que la Organización Mundial de la Salud llamó "habilidades para la vida". Está dirigido al equipo del primer nivel de atención y médicos comunitarios que trabajan en programas relacionados a este grupo etáreo.
Se trata de acercarles a los adolescentes –a través de pares– información científica, promover la variación de actitudes y comportamientos, adquirir aptitudes de afrontamiento, de habilidades sociales, de estimular la conciencia crítica y la autoestima, lo que redundará en la prevención de las conductas de riesgo.

lar para la formación del equipo técnico. Se involucró a todo el equipo de salud; cada disciplina tiene su cometido, por lo tanto se dirigió el entrenamiento a médicos, psicólogos, trabajadores sociales, odontólogos, nutricionistas, fisioterapeutas, entre otros. Esto es un desafío a la hora de preparar material didáctico y ofrecer diferentes modalidades de aprendizaje.

Asimismo se conformó un cuerpo docente donde, desde el ejemplo, también se transmitiera la necesidad y virtud de trabajar en forma interdisciplinaria.

Paulatinamente, a través de estos años, se fueron brindando diferentes opciones para las diferentes necesidades o niveles de intervención. Los cursos que se presentan en la siguiente tabla son regulares, se dictan anualmente. Además de éstos, se desarrollan otros sobre la misma temática según la demanda específica de diferentes instituciones (tabla 1).

Se ha buscado la forma de evaluar los diferentes métodos de enseñanza y relacionarlos con la eficacia en la intervención de pacientes fumadores. Dicha evaluación no resulta sencilla por no contar con programas educativos que cumplan criterios similares. Los investigadores encuentran un gran abanico de metodologías, contenidos, destinatarios y emplazamientos que no cumplen un mismo criterio. Asimismo, no todos los trabajos dan cuenta del impacto que tienen en el sostenimiento de la abstinencia en los pacientes.

Hay sustancial evidencia que el solo hecho de haber recibido entrenamiento, aumenta el rendimiento de los profesionales en las tareas de cesación, que el consejo breve dado por un profesional de la salud en el Primer Nivel de Atención, aumenta entre 5 y 10% las tasas de abstinencia y con intervenciones más intensivas aumenta entre un 15 y 30%.[1] Aunque estos porcentajes parezcan bajos, se considera que el 80% de los usuarios adultos tiene contacto con el médico del Primer Nivel por lo menos una vez al año.

En cuanto a las diferentes metodologías, se ha encontrado que el role playing y la interacción con pacientes reales son las herramientas de capacitación de mayor eficiencia a la hora de medir habilidades y destrezas técnicas, donde aparece un mayor grado de confianza del estudiante.

Los profesionales adquieren cualitativamente mayor capacidad a través de la observación de pares realizando la tarea y a su vez aprenden la importancia y sentido (transmitido con el ejemplo), de la interdisciplinariedad (un valor agregado).[2]

En segundo orden aparece la lectura en línea (cursos basados en la web) solamente, donde los conocimientos teóricos se asemejan a los adquiridos a través de diferentes modos de abordaje didáctico comunes en la currícula de la

OncoVol3_2_2011.indb 46 04/09/2012 01:16:58 a.m.

formación profesional formal y reportan una menor confianza en el consejo breve.[3]

Con relación al costo–efectividad del entrenamiento en terapia para la cesación del tabaquismo, hay evidencia que es muy costo–efectivo, muy por encima de las intervenciones que se realizan sin capacitación específica. Los costos de los programas de capacitación, relacionados con los costos de la intervención por paciente y por grupo de pacientes, fueron muy positivos los beneficios relacionados con la ganancia en años de vida productivos salvados.[4]

Creemos que cumplimos con todas las variables posibles en la oferta de formación, que realizamos un entrenamiento apropiado, aplicando las diferentes metodologías para la satisfacción de las diferentes demandas.

Deseamos lograr a través de nuestra tarea un mayor compromiso e involucramiento del profesional, sobre todo del primer nivel de atención. Incrementar la cantidad y la calidad de la intervención es uno de los caminos necesarios para disminuir la prevalencia del tabaquismo como factor de riesgo evitable de todas las enfermedades no transmisibles, no sólo del cáncer.

Las campañas de promoción y prevención aumentan la demanda de los servicios de salud; debemos contar con una respuesta eficiente de parte del equipo sanitario. Se ha comprobado que los programas de tratamiento del tabaquismo, así como las campañas masivas de medios, son más efectivos si forman parte de un programa integral de control del tabaco.[5–7] Trabajamos desde la formación profesional, hacia el logro de una mayor calidad de vida de nuestra población.

Referencias

1. Silagy C, Lancaster T, Gray S, Fowler G. "Effectiveness of training health professionals to provide smoking cessation interventions: systematic review of randomised controlled trials". Quality in Health Care 1994;3;193–198, Flinders University of South Australia School of Medicine, Adelaide–Australia.
2. Von Gunten CF, Mullan PB et all. "Residents from Five Training Programs Report Improvements in Knowledge, Attitudes and Slills after a Rotation with a Hospice Program". J. Cancer Educ. 2003;18:68–72.San Diego,CA. USA.
3. Stolz D, Langewitz W et all. "Enhanced Didactic Methods of Smoking Cessation Training for Medical Students – A randomized Study". Nicotina & Tobacco Research. Oxford University Press, Nov 16, 2011.
4. Pinget C, Martin E, et all. "Cost–effectiveness analysis of a European primary –care physician training in somoking cessation counseling". European Journal of Cardiovascular Prevention and Rehabilitation 2007, 14:451–455, Lausanne–Switzerland.
5. Banco Mundial. Organización Panamericana de la Salud. "La Epidemia de Tabaquismo. Los gobiernos y los aspectos económicos del control del tabaco". Publicación Científica Nº 577, 1999.
6. WHO Report on the global Tobacco epidemic 2011. The MPOWER package. World Health Organization, 2011. Geneva–Switzerland.
7. Levy T, Chaloupka F, Gitchell J. "The efects of Tobacco Control Policies on Smoking Rates: A Tobacco Control Scorecard. J. Public Health Manag. Pract. 2004; 10(4):338–353.
8. Lancaster T, Silagy C, Fowler G. "Training Health Professionals in Smoking Cessation". The Cochrane Library, Issue 1, 2006.
9. Papadakis MA, Croughan–Minihane M et all. "A Comparison of Two Methods to Teach Smoking Cessation Techniques to Medical Students". Academic Medicine, Vol. 72, Nº 8, Aug, 1997. San Francisco, CA, USA.
10. Suchanek K, Corelli R, Chung E et all."Development and Implementation of a Tobacco Cessation Training Program for Students in the Health Professions" J Cancer Educ 2003; 18:142–149.

OncoVol3_2_2011.indb 47 04/09/2012 01:16:58 a.m.

Artículo científico

Controversias en el manejo de la axila en pacientes con cáncer de mama y ganglio centinela positivo

Prof. Dra. Lucía Delgado[1], Dra. Cecilia Castillo[2]
1. Directora Cátedra de Oncología Médica
2. Asistente Oncología Médica

Introducción

El manejo de la axila de pacientes con cáncer de mama con ganglio centinela (GC) positivo ha sido motivo de controversia dentro de la comunidad oncológica en los últimos años, alcanzando esta controversia su punto máximo en el año 2010 con la presentación de los resultados del estudio Z0011 del Grupo Oncológico del Colegio Americano de Cirujanos (ACOSOG)[1]; siendo a partir de estos resultados que en muchos centros se vuelve una práctica estándar el no vaciar la axila de pacientes con ganglio centinela positivo, sobre todo en presencia de micrometástasis.

Ventajas de la biopsia del GC e importancia pronóstica del hallazgo de micrometástasis y células tumorales aisladas

La biopsia del GC ha demostrado ser equivalente al vaciamiento ganglionar axilar en la estadificación de pacientes con axila negativa con menor morbilidad, beneficiándose de la técnica un número significativo de pacientes, considerando que un metaanálisis de 69 estudios de biopsia del GC seguido de vaciamiento axilar muestra que el GC es positivo en un promedio de 42% de pacientes (con un rango de 17% a 74%).[2]

La biopsia del GC ha llevado a que los patólogos realicen un estudio patológico más detallado con mayor detección de micrometástasis y células tumorales aisladas. Este estudio implica la realización de múltiples secciones ganglionares, siendo además cada vez más frecuente el uso de técnicas especiales como la inmunohistoquímica (IHQ) o técnicas moleculares como la reacción de la cadena de polimerasa en transcripción reversa (RT–PCR).

La séptima edición de la estadificación TNM del *Amercan Joint Committee on Cancer* (AJCC) en su clasificación patologica de ganglios regionales axilares (pN) define macrometástasis como aquel depósito tumoral mayor 2,0 mm que será pN1, pN2 o pN3, según el número de ganglios comprometidos (1 a 3 ganglios comprometidos, 4 a 9 ganglios o 10 o más ganglios comprometidos, respectivamente) y micrometástasis como el depósito tumoral mayor a 0,2 mm pero no mayor a 2,0 mm, medido en su mayor diámetro que cuando corresponde al único hallazgo patológico se clasifica como pN1mi. Las células tumorales aisladas se definen como células tumorales únicas o acúmulos celulares no mayores a 0,2 mm en su diámetro mayor, que si son detectadas por H y E o IHQ se clasifican como pN0(i+) y si son detectadas por RT–PCR como pN0(mol+).[3]

Diversos estudios que evalúan cual es el porcentaje de sobre–estadificación de pacientes con GC negativo por hematoxilina y eosina (H y E) aplicando el uso de técnicas especiales, observan que puede alcanzar hasta el 14% si se utiliza la IHQ[4], hasta el 20% con IHQ y múltiples secciones ganglionares[5] y hasta el 33% si se utiliza la RT PCR.[6] Pero hasta el momento la H y E es la única técnica aceptada y considerada estándar para el estudio del GC, realizando múltiples secciones del GC (no mayores a 2,0 mm) y utilizando la IHQ sólo ante casos dudosos.[7]

No está claro cuál es el impacto pronóstico del hallazgo de micrometástasis y/o células tumorales aisladas a nivel de los ganglios axilares existiendo múltiples estudios de cohorte y estudios retrospectivos publicados que buscan metástasis ocultas en ganglios negati-

OncoVol3_2_2011.indb 48 04/09/2012 01:16:59 a.m.

vos por H y E y que correlacionan los hallazgos con la evolución de los pacientes. Mientras que algunos de estos estudios muestran que el pronóstico de los pacientes no se ve afectado por el hallazgo de micrometástasis y/o células tumorales aisladas, otros estudios muestran menor sobrevida para estos pacientes. Hay que tener en cuenta no existe entre los estudios una definición uniforme de micrometástasis y además utilizan diferentes técnicas para su detección.[8–14]

Existe un sólo estudio observacional prospectivo (estudio Z0010 del ACOSOG) que analiza el impacto pronóstico de micrometástasis detectadas por IHQ cuyos resultados fueron presentado en el Congreso de la Sociedad Americana de Oncología (ASCO) en el año 2010 y no avalan la realización de IHQ con un GC negativo por H y E.[15] En este estudio de 5.539 pacientes con diagnóstico de cáncer de mama y estadio clínico T1–2N0MO tratadas con cirugía conservadora, biopsia de GC y tratamiento oncoespecífico adyuvante estándar, se identificaron las pacientes con BGC negativo por H y E (75% de las pacientes) a las que se les realizó estudio de IHQ, identificándose micrometástasis en 350 pacientes. La sobrevida a 5 años no mostró diferencias significativas entre estas pacientes (p=0.53) y las que presentaron GC negativo por IHQ.

Con respecto al compromiso del resto de ganglios axilares o ganglios no centinela en presencia del GC positivo, se sabe que depende no sólo del volumen de la enfermedad en el GC, sino también de la técnica utilizada para su detección. Un metanálisis de 25 estudios muestra que este porcentaje llega aproximadamente a un 20% con micrometástasis en el GC detectadas por H y E, es aproximadamente un 9 % con micrometástasis y células tumorales aisladas detectadas por IHQ[16], mientras que en presencia de una macrometástasis este porcentaje asciende aproximadamente al 60%.[17]

Conducta estándar frente a un GC positivo

La conducta clínica aceptada frente a un GC positivo, luego del hallazgo de una micro o macrometástasis es el vaciamiento ganglionar axilar mientras que ante la detección de células tumorales aisladas en el GC no se recomienda la cirugía axilar posterior.

ASCO en sus guías y recomendaciones para la realización de la biopsia del GC en cáncer de mama precoz, publicada en 2005, recomienda el vaciamiento ganglionar axilar (VGA) ante el hallazgo de una micrometástasis (> 0,2 mm y menor o igual a 2 mm), independientemente del método de detección.[7]

La *National Comprehensive Cancer Network* (NCCN) también recomienda el VGA de los niveles I/II ante una biopsia de ganglio centinela positivo (nivel de evidencia categoría 2A).[18]

Una encuesta realizada a miembros activos de ASCO que investigó sobre la variación de las recomendaciones de tratamiento ante el hallazgo de una micrometástasis en el GC, según la especialidad médica, con 612 encuestas completas, arrojó los siguientes resultados: sólo el 23% de los cirujanos y oncólogos médicos y el 14% de los radioterapeutas recomienda siempre el VGA ante el hallazgo de una micrometástasis; 74% de cirujanos, 71% de oncólogos médicos y 84% de los radioterapeutas lo recomiendan algunas veces; y 3%, 6% y 2% de los colegas de las respectivas especialidades no lo recomiendan nunca.[19] Esto refleja la no adherencia de la mayoría a las guías o recomendaciones de ASCO o NCCN.

¿Es posible no realizar el VGA ante un GC positivo?

Para saber si puede recomendarse la no realización del VGA ante un GC positivo deben responderse algunas preguntas sobre el valor del VGA:

- ¿Tiene algún impacto en la sobrevida de los pacientes?
- ¿Aporta al control locorregional?
- ¿Puede modificar la propuesta de tratamiento adyuvante?

El principal argumento de quienes no recomiendan realizar el VGA luego de un GC positivo son los resultados en sobrevida a 25 años del estudio NSABP B04.[20] En este estudio 1079 pacientes, reclutadas entre 1971 y 1974, con cáncer de mama operable y ganglios axilares clínicamente negativos fueron randomizadas a mastectomía radical modificada, mastectomía seguida de radioterapia o mastectomía simple con cirugía de rescate en caso de recidiva axilar. Con un seguimiento de 25 años se observó que si bien la tasa de recidiva local o regional fue significativamente mayor en el grupo de pacientes que no recibió tratamiento local sobre la axila (p= 0.002), no se detectaron diferencias significativas en la sobrevida global (SVG) a 25 años entre los tres grupos de pacientes, por lo que los autores concluyen que el VGA no tendría impacto en la sobrevida versus la radioterapia axilar o la cirugía axilar en caso de recaída. Quienes critican este estudio afirman no fue diseñado para detectar pequeñas diferencias en sobrevida y que en piezas operatorias de muchos pacientes que fueron randomizadas a mastectomía simple posteriormente se detectaron ganglios axilares (a causa de cirujanos habituados a realizar la

OncoVol3_2_2011.indb 49 04/09/2012 01:16:59 a.m.

mastectomía radical modificada), lo cual podría confundir los resultados obtenidos.

Con respecto al control locorregional, estudios no aleatorizados, con corto seguimiento y bajo número de pacientes con cáncer de mama operable y sin ganglios axilares tratadas con cirugía conservadora (CC) y biopsia del GC sin VGA, sobre todo en pacientes con micrometástasis en el GC, muestran que la tasa de recidiva axilar es baja, aproximadamente del 2%.[21–25]

Asimismo el seguimiento de aproximadamente 20.000 pacientes de la *National Cancer Data Base* de los EUA con cáncer de mama operable y sin ganglios axilares, tratadas con CC y biopsia de GC sin VGA entre 1998 y 2005, muestra que la tasa de recidiva axilar es del 0,4% en pacientes con micrometástasis y del 1% en presencia de macrometástasis,[26] por lo que existiría un excelente control locorregional en estas pacientes, lo que se cree podría ser consecuencia del tratamiento de radioterapia mamaria complementaria de la cirugía conservadora que implica también la irradiación de la parte baja de la axila, de los tratamientos de quimioterapia u hormonoterapia adyuvantes así como del propio procedimiento de resección del ganglio centinela, sobre todo teniendo en cuenta que el GC puede ser el único comprometido en el 40 a 80% de las pacientes.

Por último, el VGA además de permitir realizar la estadificación correcta de los pacientes y la estimación de un pronóstico más acertado, puede modificar las recomendaciones de tratamiento adyuvante, ya que el conocer el número de ganglios comprometidos puede afectar la decisión del tratamiento de quimioterapia o radioterapia adyuvante.

Estudios clínicos randomizados

Además de la evidencia indirecta, existe un ensayo randomizado que intenta responder la interrogante sobre si es posible no realizar el VGA con el GC positivo, que es el estudio Z0011 de la ACOSOG, estudio randomizado, fase III, multicéntrico cuyos primeros resultados fueron presentados en el Congreso de ASCO del año 2010[1] y motivaron posteriormente dos publicaciones de sus autores.[27,28] En este estudio, 891 pacientes con diagnóstico de cáncer de mama, estadio clínico T1–T2 N0MO, tratadas con CC y biopsia de GC positivo con menos de 3 metástasis ganglionares positivas detectadas por H y E fueron aleatorizadas a VGA o no cirugía axilar posterior, seguido en todos los casos de radioterapia complementaria a nivel mamario utilizando campos tangenciales y tratamiento sistémico adyuvante, según criterio del oncólogo tratante. El objetivo primario del estudio fue la SVG de los pacientes y los objetivos secundarios: la sobrevida libre de enfermedad (SVLE) y las recaídas locorregionales. No se detectaron diferencias en las características de los pacientes aleatorizados a VGA con respecto a los que no realizaron otra cirugía axilar en cuanto a la edad mediana (55 años), tamaño mediano tumoral (1,7 cm), T clínico (70% cT1), grado histológico (70% grado 1, 2), estatus del receptor de estrógeno (83% positivo), tratamientos sistémico y radiante recibido, tipo histológico (82% carcinoma ductal infiltrante), ni en la administración de tratamiento sistémico (recibieron 97% de las pacientes). Se registró un desbalance esperado con respecto al número mediano de ganglios axilares removidos (17 ganglios en el brazo de VGA vs 2 ganglios en el brazo de no cirugía axilar posterior) pero existió además un desbalance no esperado en cuanto al porcentaje de pacientes con micrometástasis en el ganglio centinela (37,5% en el brazo de pacientes con VGA vs. 44,8% en el brazo de no cirugía axilar posterior; p=0.05), que podría estar sesgando los resultados a favor del brazo de no cirugía axilar posterior. Con un seguimiento mediano de 6,3 años los resultados no muestran diferencias significativas a 5 años en la recidiva local (1,6% en el brazo de no cirugía posterior vs 3,1% en el VGA; p=0.11), en la recidiva regional axilar (0,9% vs. 0,5%, respectivamente; p=0.45), así como tampoco en la SVG (91,9% vs. 92,5% respectivamente; p=0.25) ni en la SVLE (83,9% vs. 82,2% p=0.14),

En base a estos resultados es que los autores concluyen que los pacientes con tumores T1 y T2 tratados con CC y biopsia del GC con menos de 3 ganglios positivos, que reciben RT complementaria sobre la mama y tratamiento adyuvante sistémico, no se benefician del VGA en términos de control local o sobrevida.

Sin embargo, a este estudio se le puede atribuir algunas fallas metodológicas como por ejemplo el bajo reclutamiento que motivó el cierre temprano del estudio con inclusión solamente del 47% del número de pacientes inicialmente calculado (891 de 1900 pacientes)[29] y el desbalance mencionado anteriormente con un mayor porcentaje de pacientes con micrometástasis en el grupo tratados sin cirugía axilar posterior. Además el bajo número de pacientes no permite realizar un correcto análisis de subgrupos e identificar pacientes de alto riesgo de recaída según características clínico–patológicas o perfil biológico (por ejemplo: mujeres jóvenes, tumores triple negativos, tumores Her2 positivo, etc.) en quienes podría estar recomendado siempre realizar el VGA.

En base a lo expuesto, si bien nosotros creemos que en algún subgrupo de pacientes con cáncer de mama en estadio precoz podría evitarse el VGA, la infor-

OncoVol3_2_2011.indb 50 04/09/2012 01:16:59 a.m.

mación de la cual disponemos actualmente es aún insuficiente para realizar esta recomendación.

Recientemente, en el Simposio de San Antonio de Cáncer de Mama fueron presentados y publicados en forma de resumen los resultados del estudio 23–01 del Grupo de Estudio Internacional de Cáncer de Mama (IBCSG). El objetivo del mismo fue evaluar el valor del vaciamiento ganglionar axilar en pacientes con ganglio centinela positivo con una o más micrometástasis (≤ a 2 mm) detectadas por H y E, e intentar identificar pacientes de alto riesgo de recaída en quienes no podría obviarse el VGA. Un total de 931 pacientes, con estadio clínico T1–T2N0MO y una o más micrometástasis en el ganglio centinela, fueron aleatorizadas a VGA o no otra cirugía posterior. Ambos brazos estuvieron bien balanceados: 67% de las pacientes tenían tumores menores a 2 cm, 74% correspondía a tumores grado 1 o 2 y el 90% de los tumores fue receptor de estrógeno positivo. Si bien el reclutamiento fue menos del 50% del esperado(al igual que lo sucedido en el ACOSOG Z011) los resultados son consistentes con los de este estudio, ya que con un seguimiento mediano de 4 años no se evidenciaron diferencias significativas en la sobrevida libre de enfermedad a 5 años (88,4% en el grupo sin vaciamiento axilar vs. 87,3% en el grupo control) ni diferencias en sobrevida global (98% a 5 años) entre ambos grupos de pacientes.[30]

En conclusión, creemos continúa siendo estándar el VGA en pacientes con GC positivo, aún con micrometástasis y si bien posiblemente en un futuro próximo se demuestre que en algún subgrupo de pacientes pueda omitirse el VGA, la información disponible, con sólo dos estudios aleatorizados y sus limitaciones metodológicas, es insuficiente para no recomendarlo.

Bibliografía

1. Giuliano AE, Hunt KK, Ballman KV, Beitsch PD, Whitworth PW, Blumeneranz PW et al ACOSOG Z0011: A randomized trial of axillary node dissection in women with clinical T1–2 N0 M0 breast cancer who have a positive sentinel node. J Clin Oncol 2010; 28:18s (suppl; abstr CRA506).
2. Kim T, Giuliano AE, Lyman GH. Lymphatic mapping and sentinel lymph node biopsy in early–stage breast carcinoma:a metaanalysis. Cancer 2006;106(1):416
3. American Joint Commitee on Cancer. Breast. En: Edge SB, Byrd DR, Compton CC et al , ed. AJCC caner staging handbook. New York : Editorial Springer– Verlag;2010; 417–60.
4. McIntosh SA, Going JJ, Soukop M, Purushotham AD, Cooke TG.Therapeutic implications of the sentinel lymph node in breast cancer. Lancet 1999;354 (9178):570
5. Yared MA, Middleton LP, Smith TL, Kim HW, Ross MI, Hunt KK et al. Recommendations for sentinel lymph node processing in breast cancer. Am J Surg Pathol. 2002 ;26(3):377–82.
6. Gllanders WE, Mikhitarian K, Hebert R, Mauldin PD, Palesch Y, Walters C et al Molecular detection of micrometastatic breast cancer in histopathology–negative axillary lymph node correlates with traditional predictors of prognosis: an interim analysis of a prospective multi–institutional cohort study. Ann Surg 2004;239(6):828–37
7. Lyman GH, Giuliano AE, Somerfield MR, Benson AB 3º, Diane C, Bodurka DC et al. American Society Of Clinical Oncology guideline recommendations for sentinel lymph node biopsy in early–stage breast cancer. J Clin Oncol 2005;23(30):7703–7720.
8. Nasser IA, Lee AK, Bosari S, Saganich R, Heatley G, Silverman ML. Occult axillary lymph node metastases in "node–negative" breast carcinoma. Hum Pathol. 1993 ;24(9):950–7.
9. Pickren JW. Significance of occult metastases: a study of breast cancer. Cancer 1961;14:1266–1271
10. Rosen PP, Saigo PE, Braun DW, Weathers E, Fracchia AA, Kinne DW.Axillary micro– and macrometastases in breast cancer: prognostic significance of tumor size. Ann Surg. 1981; 194 (5):585–91.
11. De Mascarel I, Bonichon F, Coindre JM, Trojani M.Prognostic significance of breast cancer axillary lymph node micrometastases assessed by two special techniques: reevaluation with longer follow–up. Br J Cancer. 1992 ;66(3):523–7.
12. Trojani M, de Mascarel I, Coindre JM, Bonichon F. Micrometastases to axillary lymph nodes from invasive lobular carcinoma of breast: detection by immunohistochemistry and prognostic significance. Br J Cancer. 1987;56(6):838–9
13. Tan LK, Giri D, Hummer AJ, Panageas KS, Brogi E, Norton L et al. Occult axillary node metastases in breast cancer are prognostically significant: results in 368 node–negative patients with 20–year follow–up. J Clin Oncol. 2008;26(11):1803–9.
14. Hainsworth PJ, Tjandra JJ, Stillwell RG, Machet D, Henderson MA, Rennie GC, McKenzie IF, Bennett RC.Detection and significance of occult metastases in node–negative breast cancer. Br J Surg. 1993;80(4):459–63.
15. Cote R, Giuliano AE, Hawes D, , K. V. Ballman, Whitworth PW, Blumencranz PW et al. ACOSOG Z0010: A multicenter prognostic study of sentinel node (SN) and bone marrow (BM) micrometastases in women with clinical T1/T2 N0 M0 breast cancer. J Clin Oncol 2010; 28:18s (suppl; abstr CRA504)
16. Cserni G, Gregori D, Merletti F, Sapino A, Mano MP, Ponti A et al. Meta–analysis of non–sentinel node metastases associated with micrometastatic sentinel nodes in breast cancer. Br J Surg. 2004 ; 91(10):1245–52
17. Kamath VJ, Giuliano R, Dauway EL, Cantor A, Berman C et al. Characteristics of the sentinel lymph node in breast cancer predict further involvement of higher–echelon nodes in the axilla: a study to evaluate the need for complete axillary lymph node dissection.Arch Surg. 2001;136(6):688–92.
18. NCCN Practice Guidelines in Oncology–Versión 2.2011.Disponible en: http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/breast.pdf
19. Wasif N, Ye X, Giuliano AE. Survey of ASCO members on management of sentinel node micrometastases in breast cancer: variation in treatment recommendations according to specialty. Ann Surg Oncol. 2009 ;16(9):2442–9
20. Fisher B, Jeong JH, Anderson S, Bryant J, Fisher ER, Wolmark N. Twenty–five year follow up of a randomized trial comparing radical mastectomy , total mastectomy, and total mastectomy followed by irradiation. N Engl J Med. 2002 22; 347(8):567–75.

OncoVol3_2_2011.indb 51 04/09/2012 01:16:59 a.m.

21. Naik AM, Fey J, Gemignani M, Heerdt A, Montgomery L, Petrek J et al. The risk of axillary relapse after sentinel lymph node biopsy for breast cancer is comparable with that of axillary lymph node dissection: a follow–up study of 4008 procedures. Ann Surg. 2004; 240(3):462–8.
22. Jeruss JS, Winchester DJ, Sener SF, Brinkmann EM, Bilimoria MM, Barrera E Jr et al. Axillary recurrence after sentinel node biopsy. Ann Surg Oncol. 2005;12(1):34–40.
23. Guenther JM, Hansen NM, DiFronzo LA, Giuliano AE, Collins JC, Grube BL et al. Axillary dissection is not required for all patients with breast cancer and positive sentinel nodes.Arch Surg. 2003 ;138(1):52–6
24. Fant JS, Grant MD, Knox SM, Livingston SA, Ridl K, Jones RC et al.Preliminary outcome analysis in patients with breast cancer and a positive sentinel lymph node who declined axillary dissection. Ann Surg Oncol. 2003;10(2):126–30.
25. Galimberti V, Botteri E, Chifu C, Gentilini O, Luini A, Intra M, et al. Can we avoid axillary dissection in the micrometastatic sentinel node in breast cancer?. Brest Cancer Res Treat 2011; 6 (versión electrónica previo a la versión impresa)
26. Bilimoria KY, Bentrem DJ, Hansen NM, Bethke KP, Rademaker AW, Ko CY et al. Comparison of sentinel lymph node biopsy alone and completion axillary lymph node dissection for node–positive breast cancer. J Clin Oncol 2009;27:2946–2953.
27. Giuliano AE, Hunt KK, Ballman KV, Beitsch PD, Whitworth PW, Blumeneranz PW et al. Axillary dissection vs no axillary dissection in women with invasive breast cancer and sentinel node metastasis: randomizedclinical trial.JAMA. 2011;305(6):569–575.
28. Giuliano AE, Mc Call L, Beitsch PD, Whitworth PW, Blumeneranz PW, Leitch AM et al. Locoregional recurence after sentinel lymph node dissection with or without axillary dissection in patients with sentinel lymph node metastases. Ann Surg. 2010;252; 426–433.
29. Leitch AM,McCall L, Beitsch P, Whitworth P, Reintgen D, Blumencranz P et al. Factors influencing accrual to ACOSOG Z0011, a randomized phase III trial of axillary dissection vs. observation for sentinel node positive breast cancer. J Clin Oncol .2006;ASCO Annual Meeting Proceedings Part I. Vol 24, No.18S: 601.
30. Galimberti V, Cole BF, Zurrida S, Viale G, Luini A, Veronesi P et al. Update of International Breast Cancer Study Group Trial 23–01 to compare axillary dissection versus no axillary dissection in patients with clinically node negative breast cancer and micrometastases in the sentinel node.SABCS 2011. Abstract S3–1

OncoVol3_2_2011.indb 52 04/09/2012 01:16:59 a.m.