

issn 1688-6623

Noviembre 2019

Volumen 11

Número 2



10 AÑOS
Revista
de Oncología
Médica

REVISTA DE ONCOLOGÍA MÉDICA

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

Contenido

Cáncer de mama y preservación de la fertilidad

Dana Kimelman, Clara Rodríguez, Santiago Scasso, Joel Laufer

Los receptores beta-adrenérgicos en el cáncer de mama: un blanco terapéutico atractivo y factible

Gonzalo Spera

Distribución de la frecuencia de los distintos tipos de linfomas en Uruguay: Análisis de 487 casos

Gabriela Gualco, Virginia Ortega, María Musto, Nicolás Marchetti, Laura Topolansky, Gabriela De Gálvez, Lilian Díaz, Pablo Muxi

Cuidados paliativos. Actualización 2019

Unidad de Cuidados Paliativos del Hospital de Clínicas y Servicio de Oncología Clínica
Silvina Malvasio, Natalia Bernardi, Mariana Díaz Parga, Karen Mareco, Valeria Blanco, Ana García Pérez, Mariana Capote, Patricia Apud, Jannet Trindade

Recomendaciones iniciales para el manejo de los eventos adversos más frecuentes de la inmunoterapia en el tratamiento del cáncer

Osvaldo Arén, Rubén Kowalyszyn, Luis Ubillos, Carlos Rojas, Amada Andersen, Mauricio Burotto

Cáncer de Pulmón Oligometastásico. Un cambio en los paradigmas donde tratamientos radicales locales y la integración de nuevas modalidades terapéuticas pueden lograr la curación

Mónica Rondan, Wilson Golomar, Mauricio Luongo, Emilio Durand, Margarita García Fontes, Marisa Dinardi, Eduardo Lasalvia. Unidad de Oncología Torácica del Instituto Nacional del Cáncer

DISTRIBUCIÓN GRATUITA
entre oncólogos
y profesionales de la salud

www.comisioncancer.org.uy

REVISTA DE ONCOLOGÍA MÉDICA

SERVICIO DE ONCOLOGÍA CLÍNICA | INSTITUTO NACIONAL DEL CÁNCER

Consejo editorial

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

Publicación Oficial:

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

Dirección General:

Dra. Lucía Delgado, Dr. Álvaro Luongo

Redactor Responsable: Dr. Diego Touya

Secretaría de Redacción: Mercedes Achard (CHLCC)

© Cátedra de Oncología Clínica • Instituto Nacional del
Cáncer
Noviembre 2019. Montevideo, Uruguay.

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

DEPARTAMENTO DE ONCOLOGÍA

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

INSTITUTO NACIONAL DEL CÁNCER

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

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 colabora-
dores que han participado en su elaboración.

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

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

Este número puede ser descargado a color en la página web:
www.comisioncancer.org.uy

Contenido

3 - Editoriales

5 - Cáncer de mama y preservación de la fertilidad

Dana Kimelman, Clara Rodriguez, Santiago Scasso,
Joel Laufer

11 - Los receptores beta-adrenérgicos en el cáncer de mama: un blanco terapéutico atractivo y factible

Gonzalo Spera

16 - Distribución de la frecuencia de los distintos tipos de linfomas en Uruguay: Análisis de 487 casos

Gabriela Gualco , Virginia Ortega, Maria Musto,
Nicolas Marchetti, Laura Topolansky,
Gabriela De Gálvez, Lilian Díaz , Pablo Muxi

23 - Cuidados paliativos. Actualización 2019

Unidad de Cuidados Paliativos del Hospital de Clínicas
y Servicio de Oncología Clínica
Silvina Malvasio, Natalia Bernardi, Mariana Díaz Parga,
Karen Mareco, Valeria Blanco, Ana García Perez,
Mariana Capote, Patricia Apud, Jannet Trindade

41 - Recomendaciones iniciales para el manejo de los eventos adversos más frecuentes de la inmunoterapia en el tratamiento del cáncer

Osvaldo Arén, Rubén Kowalyszyn, Luis Ubillos,
Carlos Rojas, Amada Andersen, Mauricio Burotto

55 - Cáncer de Pulmón Oligometastásico. Un cambio en los paradigmas donde tratamientos radicales locales y la integración de nuevas modalidades terapéuticas pueden lograr la curación

Mónica Rondan, Wilson Golomar, Mauricio Luongo,
Emilio Durand, Margarita García Fontes,
Marisa Dinardi , Eduardo Lasalvia.
Unidad de Oncología Torácica del Instituto Nacional
del Cáncer

Prof. Ian Tannock: un referente científico y ético

El miércoles 18 de marzo del corriente, el Prof. Ian Tannock, especialista en oncología médica y Profesor Emérito de Medicina y Biofísica Médica (Princess Margaret Cancer Centre y Universidad de Toronto), recibirá el título de Dr. Honoris Causa de la Facultad de Medicina de la Universidad de la República.

El Prof. Tannock ha realizado importantes contribuciones para mejorar el control de los cánceres genitourinarios y de mama a lo que se suma su constante esfuerzo para optimizar el diseño de los ensayos clínicos y sus significativos aportes a la formación científica y la capacidad de análisis crítico de la literatura de investigadores e integrantes de los equipos de salud.

Ian Tannock ha influenciado la formación en oncología y en metodología de la investigación clínica de los estudiantes y oncólogos uruguayos desde hace décadas. En 1987, Tannock y Hill co-escribieron y publicaron la primera edición de *The Basic Science of Oncology*, libro que utilizamos durante años en el curso de grado NEOPLASIAS de la Facultad de Medicina de la UdelAR. Además ha contribuido a la capacitación de los jóvenes oncólogos como mentor y como docente de cursos de metodología de la investigación clínica, contribuyendo al mayor y mejor desarrollo de la investigación clínica académica, que identifique estudios y tratamientos pertinentes y asequibles. Alcanzar este objetivo es de enorme importancia ya que el aumento de los costos del control del cáncer, en particular de los medicamentos biotecnológicos, es uno de los principales desafíos sanitarios de nuestra época. Enfrentar este desafío requiere, tanto el mayor desarrollo de investigación clínica académica como mejorar la capacidad de análisis crítico de los estudios clínicos a fin de identificar aquellos bien diseñados y que demuestren beneficio clínico significativo.

Al respecto, cabe destacar que menos de la mitad de las drogas aprobadas por las principales agencias (FDA, EMA) han demostrado prolongar la vida y/o mejorar la calidad de vida. Y varios estudios que reportan resultados positivos tienen errores metodológicos que invalidan los resultados comunicados.

En este escenario, es prioritario mejorar la capacidad de análisis crítico de la literatura a fin de identificar los verdaderos estudios positivos -es decir aquellos que identifican tratamientos con beneficio clínico significativo- y la formación en metodología de la investigación clínica, incluyendo los aspectos éticos, a fin de mejorar la calidad de los estudios clínicos, tanto en lo relativo al diseño como al análisis y comunicación de los resultados.

A todo ello ha contribuido en el área oncológica, el Prof. Ian Tannock con su visión, liderazgo y trabajo inspirador, lo que le ha valido múltiples reconocimientos a nivel mundial. Entre ellos se destacan el título honorario de la Universidad de Londres, Reino Unido, el reconocimiento de la Sociedad Europea de Oncología Médica (ESMO), que se otorga a quien hace contribuciones sobresalientes al desarrollo de la oncología en todo el mundo y el Prof. Tannock fue el primer no europeo en recibirlo, la designación como miembro de la Orden de Canadá, el más alto honor civil que dicho país y el Premio al Líder Visionario Allen S. Lichter que le fuera recientemente otorgado por la Sociedad Americana de Oncología Clínica (ASCO) por sus contribuciones a los campos de los cánceres genitourinario y de mama y sus esfuerzos para optimizar el diseño de ensayos clínicos.

El título de Dr. Honoris Causa de la Facultad de Medicina de la Universidad de la República lo recibirá durante su participación como docente invitado al Taller sobre metodología y análisis crítico de los estudios clínicos que tendrá lugar en el Hospital de Clínicas entre el 17 y el 19 de marzo del año en curso.

Prof. Dra. Lucia Delgado



Taller de Investigación Clínica - Montevideo, 2017

An autumn day in spring: two days in Montevideo

Having left the comparative warmth of spring at London's Heathrow airport, to step in to the chilly air of an autumnal day in Montevideo's international airport, it crossed my mind that not only had I crossed the equator in to a different season, I had also crossed in to a world unlike that of my British roots, a part of the world ravaged by turbulent economic and political events turning peoples' lives upside down, affecting their day-to-day safety and existence. A part of the world where healthcare is not a given right, and where comprehensive cancer care is a pipe-dream, something only available to the rich. Uruguay, however, is an exception to this continental generalisation. A bright light of stability and calm. A country with a universal health care system providing a well-organised, cost-effective, and audited cancer services across its public hospitals and achieving outcomes comparable to those in the northern hemisphere. A country among just two or three nations in Latin America that could make such bold claims.

So why was I in Montevideo? The occasion being the 10-year anniversary of the only medical oncology journal in Uruguay—the *Revista de Oncologica Medica*, a journal under the watchful eye of Editor-in-Chief, Dr Diego Touya, and funded by several national bodies. You might rightly ask why the Editor-in-Chief of a high impact, international journal would be interested in attending a conference for a national journal in a small country, and would travel such a distance for its anniversary event? Why travel to a country in which clinical trials—the gold standard of determining advances in medical care—are rarely done? But, to ask such questions misses the point. My journal, *The Lancet Oncology*, publishes many of the major international breakthroughs in oncology, but it is important to understand how these advances in medical science translate in the real world, outside of the mega-funded academic hospitals. Do these advances improve outcomes for the typical patient with cancer seen in the community, the patient that does not meet the strict eligibility criteria upon which licensing clinical trials are done? And, moreover, are these new treatments actually available in the real world, or are they simply too expensive and journals like mine have lost sight of the true realities? It was to gain insights in to these undeniably important questions why I accepted with pleasure Dr Touya's invitation to visit Montevideo. And, it is answers to questions like these why national journals are a vital component of any country's desire to provide the best healthcare it can.

Without a platform for local doctors to share their experiences, improved care for patients is stifled and limited to cultural norms often without evidence of effectiveness. Without documenting patient outcomes, doctors experiences, and the performance of health systems in a transparent and systematic way, it becomes very difficult to ascertain if a health system is optimised because comparisons between hospitals, between countries, between health systems, or simply over time, can not be made. Shining a light on real world data and local experiences is essential validation of high-end research, it is an exercise that improves education of doctors and patients alike, and above all, has the restorative ability to renew faith in the rigour of science and medicine, and promote data reproducibility. *Revista de Oncologica Medica* is therefore a crucial publication for oncologists in Uruguay, and for those of us from abroad who are interested to see the work being done in Uruguay. Dr Touya and the editorial board have ambitious plans for the development of the journal over the coming years, and I for one will watch with interest and wish the journal continued success for its next 10 years.

David Collingridge
Editor-in-Chief, *The Lancet Oncology*

Cáncer de mama y preservación de la fertilidad

Dana Kimelman¹, Clara Rodríguez², Santiago Scasso³, Joel Laufer³

Resumen:

El cáncer de mama, es el cáncer más frecuente de la mujer en edad reproductiva. Los avances en los tratamientos han logrado aumentar las tasas de supervivencia; pero debemos siempre considerar el potencial impacto negativo sobre la fertilidad futura consecuente a dicho tratamiento.

El abordaje de pacientes jóvenes con cáncer de mama requiere de un equipo interdisciplinario, la incorporación de estrategias de preservación de la fertilidad en las fases iniciales del tratamiento es fundamental.

Esta publicación tiene como objetivo, presentar un resumen y análisis de las principales recomendaciones actuales mediante la revisión de la literatura publicada sobre preservación de fertilidad en pacientes jóvenes con cáncer de mama.

Presentamos un enfoque pragmático de opciones de preservación de fertilidad tanto establecidas como en fases experimentales.

Palabras clave: Oncofertilidad, Cáncer de mama, Medicina reproductiva, preservación de fertilidad

Abstract:

Breast cancer is the most frequent cancer in reproductive age women. As advances in cancer care have improved life expectancy, young survivors can prioritize survivorship goals. Fertility is a vital survivorship issue. It is vital to consider that cancer treatments involving chemotherapy, radiation and hormonal modulation, may impair ovarian function.

The management of breast cancer in young patients requires a multidisciplinary approach; offering fertility preservation strategy's is an important aspect of their treatment.

The main goal of our article is to summarize and analyze fertility preservation techniques available for young breast cancer patients. We will also introduce experimental techniques and novel trials in conjunction with more conventional approaches.

Key words: Oncofertility, breast cancer, reproductive medicine, fertility preservation.

Introducción:

El cáncer de mama (CM) es el cáncer con mayor incidencia en mujeres menores de 45 años. Aproximadamente 25.000 mujeres menores de 45 años son diagnosticadas con cáncer de mama invasor o insitu anualmente a nivel mundial. La CHLCC reporta que en el quinquenio 2010-2014 se diagnosticaron 9168 casos, de los cuales 12.5% (1150 casos) fueron en pacientes menores de 45 años (1).

Los avances en las terapéuticas han mejorado la expectativa de vida de estas pacientes y las sobrevivientes deben pensar y planificar su vida luego de finalizados los tratamientos oncoespecíficos(2). El abordaje de la fertilidad futura, es un indicador de calidad de atención y de calidad de vida para las sobrevivientes, dado que muchos tratamientos (quimioterapia, radioterapia, hormonoterapia) pueden disminuir o inclusive eliminar su reserva ovárica (2,3).

Existe poco conocimiento por parte del equipo de salud y de los propios pacientes, sobre las distintas técnicas disponibles (avaladas y experimentales) así como la seguridad oncológica de las mismas. A veces no resulta sencillo realizar cambios en nuestra práctica profesional diaria; pero cuando estos cambios implican brindar opciones y mejorar la calidad de vida futura de nuestros pacientes es importante realizarlos. Así surge la necesidad e interés de realizar esta puesta a punto y difundir información disponible sobre técnicas para preservación de fertilidad en pacientes que deben enfrentarse a tratamientos gonadotóxicos luego del diagnóstico de CM.

Es nuestro deber asesorar correctamente e informar sobre la posibilidad de desarrollar infertilidad como un efecto adverso del tratamiento y ofrecer simultáneamente estrategias de preservación de la función ovárica y/o de la fertilidad. Por lo tanto, la preservación de la fertilidad debe ser considerada parte del tratamiento estándar en el momento del diagnóstico en toda mujer joven (4,5).

Tratamientos oncológicos y su efecto en la fertilidad:

En pacientes con CM, tanto la enfermedad como su tratamiento pueden afectar negativamente la fertilidad, en forma temporal o definitiva (3,5). La insuficiencia ovárica prematura (IOP) y la subsecuente infertilidad son posibles consecuencias del uso de agentes quimioterápicos en pacientes premenopáusicas.

Estas consecuencias impactan en forma directa y negativa en la calidad de vida futura ya que muchas mujeres no han completado su proyecto de familia o están contemplando la posibilidad de tener hijos(5).

El estadio de la enfermedad al momento diagnóstico y las características biológicas del tumor determinarán que estrategia terapéutica debemos seleccionar a cada paciente en particular, las cuales debieran ser exploradas antes del inicio del tratamiento (6,7).

Radioterapia

Las dosis y sitios de irradiación utilizados para tratar el CM no se asocian con toxicidad ovárica significativa, por lo que el efecto gonadotóxico es bajo(8). De todos modos, debe utilizarse protección pélvica durante las sesiones de radioterapia. Es muy importante asesorar sobre anticoncepción y evitar embarazos durante el tratamiento radioterápico (6).

Quimioterapia

El riesgo aumentado de desarrollar un tipo histológico más agresivo y la tendencia al diagnóstico en estadios más avanzados en pacientes jóvenes, lleva a que una proporción mayor reciban tratamiento sistémico, ya sea como tratamiento neoadyuvante o adyuvante a una cirugía con criterio curativo con el objetivo de disminuir el riesgo de recurrencia de la enfermedad(7). Este grupo de pacientes puede ver su futuro reproductivo comprometido como consecuencia de su tratamiento. Los agentes terapéuticos más frecuentemente utilizados incluyen; ciclofosfamida, doxorubicina, paclitaxel, docetaxel y 5-fluoracilo. Los agentes alquilantes tienen el mayor riesgo de gonadotoxicidad afectando principalmente los folículos primordiales que representan la reserva ovárica. Estos fármacos pueden provocar amenorrea temporal o definitiva. El efecto de la quimioterapia sobre la reserva ovárica se hace más pronunciado en pacientes mayores de 40 años. A modo de ejemplo, la ciclofosfamida administrada a altas dosis causa amenorrea en un 40-60% de pacientes menores de 40 años y en el 80% de pacientes mayores de 40 años(7). Las antraciclinas tienen un nivel menor de gonadotoxicidad que los agentes alquilantes, pero igualmente se asocian a altas tasas de amenorrea(9). Los taxanos resultan en amenorrea cuando se utilizan asociados a antraciclinas y ciclofosfamida. Las terapias dirigidas utilizadas en el tratamiento del CM; anti-HER (trastuzumab, pertuzumab, lapatinib) han sido difíciles de evaluar ya que habitualmente se administran en forma concomitante con agentes quimioterápicos. Sin embargo estudios recientes mostraron que el tratamiento con trastuzumab no se asocia a amenorrea (10), pero si se recomienda evitar el embarazo durante los primeros 7 meses luego de haber completado el tratamiento con drogas anti-HER2 debido a riesgos de teratogenicidad(7).

La forma más sensible de predecir la reserva ovárica en pacientes que recibieron quimioterapia es medir el nivel basal de hormona antimülleriana (AMH), hormona folículo estimulante (FSH), inhibina B, y niveles de estrógenos. El recuento de folículos antrales guiado por ecografía también puede ser útil para evaluar la reserva ovárica en estas pacientes(6).

Terapia hormonal:

Existe evidencia que demuestra el beneficio del tratamiento adyuvante anti hormonal en pacientes jóvenes premenopáusicas con CM y receptores hormonales positivos(11).

Estudios recientes han demostrado que el riesgo de recurrencia para pacientes con receptores hormonales positivos puede verse a largo plazo y esto apoya la recomendación de prolongar el tratamiento con Tamoxifeno por 10 años(12). El Tamoxifeno tiene múltiples beneficios, pero también presenta la particularidad de ser teratogénico. Por este motivo, la adherencia al tratamiento con tamoxifeno se ve disminuida en el caso de las pacientes que tienen deseos de completar su paridad(2, 7).

Oncofertilidad:

El manejo del CM en pacientes jóvenes que aún no han concretado sus deseos reproductivos, requiere un abordaje interdisciplinario que incluya oncólogos, obstetras, especialistas en medicina reproductiva y neonatólogos. Estas pacientes deben ser tratadas por profesionales que puedan llevar adelante técnicas de preservación de fertilidad con formación en CM y embarazo. Sin duda, es éste abordaje interdisciplinario el que permitirá que las pacientes reciban los cuidados que requieren.

Las pacientes interesadas en tratamientos de preservación de fertilidad deben ser derivadas a especialistas en oncofertilidad precozmente durante el proceso de atención (13). El asesoramiento debe estar guiado por un especialista que conozca los potenciales efectos gonadotóxicos del tratamiento planteado y las técnicas de preservación de fertilidad disponibles en el medio(13). Durante el asesoramiento los especialistas en medicina reproductiva deben informar sobre los beneficios y riesgos de las diferentes estrategias así como evaluar la indicación según las características de cada paciente y el estadio de la enfermedad.

Múltiples sociedades científicas han desarrollado guías específicas para ayudar a los médicos en el asesoramiento de pacientes oncológicas jóvenes y estimular el asesoramiento en preservación de fertilidad previo al inicio de un tratamiento (4,13,14). ASCO recomienda al personal de salud informar a las pacientes oncológicas sobre la posibilidad de infertilidad luego del tratamiento y sugiere que el prestador de salud debe estar preparado para discutir opciones de preservación de fertilidad y/o referir a todos los potenciales pacientes a especialistas en reproducción y oncofertilidad(14, 15).

Para ASCO, las guías deben ser respetadas por el personal de salud y formar parte del consentimiento informado. A pesar de esto, 30-50% de las pacientes no recibe información adecuada respecto a los riesgos de infertilidad futura y las técnicas de preservación de fertilidad disponibles antes del inicio del tratamiento oncológico(13, 16).

En nuestro país actualmente se están diseñando guías específicas con las técnicas disponibles para preservar fertilidad. Igualmente, más allá de que estas técnicas están disponibles, muchas veces los profesionales de salud no las ofrecen o las pacientes se niegan a recibirlas. No es claro el motivo por el cual la mayoría de las pacientes se niegan a recibir tratamiento para preservación de la fertilidad. Una causa importante es el costo de los procedimientos ya que hasta el momento actual los tratamientos de preservación de fertilidad no tienen cobertura pública ni privada en nuestro país, por lo que la paciente debe hacerse cargo de los costos.

La creación de un programa de Oncofertilidad aumentará la información sobre técnicas de preservación disponibles para este grupo de pacientes; facilitándose el acceso a las

mismas. De esta forma en nuestro país se podrá trabajar siguiendo guías nacionales e internacionales asesorando sobre preservación de fertilidad a pacientes oncológicas en edad reproductiva, siendo este el eslabón inicial en el abordaje interdisciplinario que requiere esta área de la medicina(13).

Tratamientos de preservación de fertilidad disponibles

- Criopreservación de ovocitos o embriones:

En mujeres que ya han transitado la pubertad, la técnica más utilizada hasta el momento actual ha sido la criopreservación de embriones. Previo al inicio del tratamiento oncológico, las pacientes son sometidas a un ciclo de fertilización in vitro con estimulación ovárica, y posterior aspiración de ovocitos. A continuación, los óvulos son fertilizados (utilizando semen de su pareja o de donante) y criopreservados.

Gracias a los avances en las técnicas de criopreservación, hoy las pacientes jóvenes presentan otras opciones como por ejemplo la criopreservación de ovocitos (17). Esta es una buena opción para pacientes que no desean criopreservar óvulos fertilizados. La preservación de ovocitos no se considera experimental desde el año 2012 pero aún no existen suficientes datos publicados para hablar de eficacia. Sin duda los resultados serán buenos debido a avances en las técnicas de vitrificación (18). El ciclo de estimulación ovárica y aspiración generalmente dura entre 8 y 14 días. Habitualmente la estimulación folicular comienza en la fase folicular temprana. Sin embargo en estos casos se realiza en el momento de captación de la paciente "random start", estudios científicos han demostrado resultados similares iniciando la estimulación en cualquier momento del ciclo (15, 19).

Idealmente el tratamiento oncológico con quimioterapia se puede iniciar 1 a 2 días luego de la aspiración de ovocitos(20). Para evitar el aumento sérico de estradiol (en los casos de tumores hormono sensibles) se asocia a la estimulación hormonal la administración de inhibidores de la aromatasa(6).

En nuestro medio se encuentra disponible la posibilidad tanto de criopreservación de embriones como de ovocitos. No deberían realizarse ciclos de estimulación ovárica y aspiración de ovocitos en simultáneo a la radioterapia(7).

- Estudio genético embrionario: Diagnóstico genético pre implantación

Mutación BRCA 1/2

Al diagnosticar una paciente con CM en edad reproductiva debemos asesorar acerca de la realización del estudio de mutaciones genéticas (BRCA 1/2) que predispongan a dicha enfermedad(7, 21). En el caso de presentar la mutación, afectará no solo el tratamiento y seguimiento sino que tendrá implicancias en la fertilidad. Si la paciente lo desea podría evitar la transmisión de dicha mutación genética a su descendencia mediante la realización de estudio genético pre-implantatorio (PGT) para enfermedades monogénicas (PGT-M). Esto se logra recurriendo a técnicas de reproducción asistida de alta complejidad (fecundación in vitro) realizando una biopsia a nivel del trofoectodermo del embrión en día 5 o 6 de desarrollo de desarrollo. Los embriones que resulten negativos para la mutación podrán

ser transferidos. Si bien el PGT-M es costoso y puede dar lugar a diferentes opiniones éticas y morales es importante informar a las pacientes sobre la disponibilidad de esta tecnología en nuestro medio para que puedan tomarse decisiones basadas en el conocimiento de opciones disponibles(7). En nuestro medio no existe financiación del estado (pública ni privada) para los tratamientos de este grupo de pacientes ya que no se trata de pacientes con diagnóstico de infertilidad.

- Criopreservación de tejido ovárico:

Este proceso implica la resección quirúrgica y posterior criopreservación de tejido ovárico (ooforectomía parcial o total unilateral). Idealmente la cirugía se realiza previo al inicio del tratamiento potencialmente gonadotóxico(22, 23). Una vez superada la enfermedad el tejido criopreservado puede ser re-transplantado para recuperar la función hormonal y la capacidad reproductiva. Esta técnica si bien aún se considera experimental ha demostrado resultados satisfactorios. Existen cerca de 200 nacimientos luego de reimplantación de tejido ovárico. El transplante de tejido ovárico, puede asociarse con cierto riesgo de reintroducir células tumorales, especialmente en los casos de CM y algunas enfermedades hematológicas (24, 25). Se han realizado importantes avances en diagnóstico clínico y técnicas de laboratorio para realizar análisis del tejido ovárico y evaluar la presencia de enfermedad metastásica previo al transplante. Se realiza análisis histológico con inmunohistoquímica y reacción en cadena de la polimerasa (PCR)(26).

La criopreservación de tejido ovárico tanto para autotransplante como para maduración ovocitaria in vitro es una opción para pacientes que no pueden someterse a ciclos de hiperestimulación ovárica al no poder dilatar el comienzo del tratamiento oncoespecífico. El transplante del tejido ovárico una vez descongelada la muestra puede ser ortotópico (el tejido se coloca en la fosa ovárica) o heterotópico, colocando el tejido ovárico a nivel subcutáneo por ejemplo, en el antebrazo. Existe experiencia a nivel mundial de autotransplante de tejido ovárico que ha sido criopreservado mediante protocolos de criopreservación lenta y vitrificación, ambas técnicas han demostrado ser efectivas (17, 27). En la mayoría de los países la criopreservación de tejido ovárico aún se considera experimental, sin embargo, Mierow y cols. lograron que gracias a la efectividad y seguridad de la técnica así como resultados exitosos, ya no sea considerada experimental en algunos países (26). En el año 2004 se comenzó a tener cierta experiencia en técnicas de congelación lenta de tejido ovárico sin resultados de nacimientos reportados hasta el momento actual (28). El hecho de que el tejido ovárico preservado pueda recuperar la función hormonal perdida es muy importante(17).

- Maduración y Crecimiento Folicular In Vitro (IVM y IVFG):

Esta tecnología, podría disminuir el riesgo de reimplantación de células tumorales mediante transplante autólogo de tejido ovárico. El procedimiento consiste en aislar folículos inmaduros de tejido ovárico resecado y maduración de ovocitos in vitro. Los ovocitos maduros derivados de esta técnica luego pueden ser criopreservados y utilizados en técnicas de reproducción asistida en el futuro. Se trata de un área de investigación activa con tecnología que está siendo desarrollada pero aún no está disponible(29). En el futuro ésta técnica será una opción importante para pacien-

tes jóvenes que no son candidatas a la estimulación ovárica hormonal. Esta técnica ha mostrado resultados alentadores en modelos animales(5).

- Tratamiento con GnRH análogos o antagonistas.

Existe evidencia limitada que sugiere que la supresión de la función ovárica temporal mediante el uso de análogos de GnRH (aGnRH) durante el tratamiento de quimioterapia disminuye la toxicidad ovárica de los agentes quimioterápicos(30). Algunos estudios han demostrado que los aGnRH protegen los ovarios del 67% al 96% de mujeres con CM tratadas con quimioterapia (31-34). Trabajos científicos han demostrado que la edad (pacientes más jóvenes) y haberse administrado aGnRH en simultáneo con el tratamiento de quimioterapia se asoció con mayor recuperación de los ciclos menstruales. Esta recuperación fue menor en pacientes que se vieron expuestas a tratamiento con taxanos(35). Los niveles hallados de FSH fueron significativamente menores en el grupo de pacientes que recibió aGnRH al final del tratamiento con quimioterapia; pero esta diferencia no se mantuvo en el seguimiento a largo plazo (36). En conclusión, el uso de aGnRH es aún controvertido, algunos estudios han reportado beneficio significativo en su uso para lograr recuperar la función ovárica (37, 38), pero otros no (31, 39-41). Es probable que si exista un beneficio en pacientes con CM pero se necesitará mayor evidencia para confirmar esta hipótesis. Las últimas guías ASCO y ESMO aún consideran esta técnica experimental, por este motivo el uso de aGnRH como técnica de preservación de fertilidad debe acompañarse de otro tratamiento de preservación de fertilidad (36).

- Útero subrogado

La subrogación uterina (acuerdo realizado entre una mujer y una pareja en el cual a la mujer se le implanta un embrión creado con gametos de los padres que van a conservar al niño o sus donantes sin vínculo genético entre la madre subrogada y el niño) es una posibilidad para estas pacientes de tener un hijo relacionado genéticamente con ellas (hijo biológico). El procedimiento de subrogación uterina está prohibido en varios países por motivos: legales, religiosos y éticos. En nuestro país, el uso de un útero subrogado solamente está permitido si existe entre alguno de los integrantes de la pareja y la gestante un vínculo familiar de segundo grado de consanguinidad. No está permitido en nuestro país el uso de compensación monetaria (Ley numero:19.167, capítulo 4: Embarazo subrogado, artículo 25). Las pacientes que podrían recurrir a esta opción serían aquellas que tengan alto riesgo de recurrencia o tengan indicación de tratamiento con tamoxifeno por 10 años, ya que este puede resultar un período de tiempo muy extenso para posponer la maternidad (2).

- Otras opciones:

Existen casos de mujeres que no tienen interés en preservar su fertilidad ya sea porque ya tienen hijos y no tienen deseos reproductivos o porque no elijen el camino de la maternidad. Estas pacientes deben ser asesoradas respecto a un posible cambio de opinión en el futuro y también deben ser asesoradas sobre anticoncepción ya que igualmente podrían concebir espontáneamente una vez finalizado el tratamiento(42).

En algunas pacientes la preservación de la fertilidad no es una opción por diferentes motivos: urgencia en iniciar el tratamiento, mal pronóstico de la enfermedad o motivos éticos y religiosos. En este caso debería ofrecerse opciones de uso de óvulos donados o estrategias de adopción(5).

Cuando una paciente que ha tenido cáncer planifica un embarazo utilizando gametos o tejido ovárico criopreservado debe realizarse una evaluación clínica y asegurarnos que no hay rastros de enfermedad en ese momento (6).

Cuando nos referimos a la calidad de vida de las sobrevivientes de CM también debemos abordar un aspecto fundamental como la sexualidad. Las disfunciones sexuales se presentan frecuentemente como comorbilidades o como efectos colaterales del uso de ciertos fármacos. La prevalencia de las disfunciones sexuales vinculadas al cáncer es alta, tanto la enfermedad como los tratamientos pueden tener variados y profundos cambios sobre la sexualidad. Es importante incorporar este tema en la consulta anticipando que surgirán cambios en la vida sexual de la paciente y ofreciendo opciones de tratamiento, intercambiar y trabajar sobre lo que es posible; una nueva forma de percibir la sexualidad poniendo atención en lo médico, psicológico y relacional (43, 44).

La preservación de la fertilidad tiene un impacto emocional y afectivo; ya que permite a la paciente proyectar su vida una vez superada la enfermedad. El diagnóstico de CM lleva inevitablemente a pensar en la posibilidad de morir, lo cual es muy duro para una paciente joven. Ofrecer técnicas de preservación de fertilidad y recurrir a ellas permite orientar la mirada hacia la vida y no hacia la muerte.

Discusión:

Existe un alto porcentaje de pacientes que rechazan las diferentes opciones de preservación de fertilidad que se les ofrece. En el año 2012 se inició el estudio PREgnancy and FERTility (PREFER)(45). El objetivo principal del estudio fue investigar las preferencias de las pacientes y sus elecciones en las diferentes estrategias disponibles para preservación de la función ovárica y/ la fertilidad (por ejemplo; las tasas de aceptación) y las razones por las cuales rechazan estos tratamientos. Se trata de un estudio de cohorte prospectivo que se realiza con el objetivo de optimizar los cuidados y mejorar el conocimiento sobre la función ovárica y /o la preservación de fertilidad en pacientes con cáncer de mama. Cumplen con los criterios de inclusión mujeres premenopáusicas (18 a 45 años) con diagnóstico reciente de CM en estadios precoces candidatas a recibir tratamiento sistémico con quimioterapia. Se incluyeron 131 pacientes en el estudio. Las principales causas de rechazo de las pacientes, fueron el temor a las estrategias de criopreservación y el hecho de haber completado su familia al momento del diagnóstico(45).

En el caso de pacientes premenopáusicas que se presentan con tumores con receptores hormonales positivos (ER+), la estrategia estándar de hormonoterapia adyuvante es tamoxifeno +/- ablación ovárica (agonista GnRH).

Está demostrado que 5 años de tratamiento con tamoxifeno disminuye el riesgo de recurrencia en un 47% y de mortalidad en un 26%(11). Desde el año 2015 existe evidencia sobre el beneficio de continuar el tratamiento con tamoxifeno por 10 años en caso que la mujer persista premenopáusica(7,11). Otra opción de hormonoterapia en mujeres premenopáusicas es la asociación de exemestane

(inhibidor de la aromatasas) en combinación con un agonista de GnRH. Está demostrado que los deseos reproductivos de las pacientes pueden influenciar las decisiones que estas tomen en cuanto al tratamiento(45). A pesar de los claros beneficios del tamoxifeno la adherencia de las pacientes al tratamiento es mala; principalmente porque se trata de pacientes que tienen deseos reproductivos y planes de embarazo. Dado que la fertilidad disminuye con los años, lo prolongado del tratamiento con tamoxifeno implica que al momento de finalizarlo las posibilidades de que la paciente sea capaz de concebir son pocas. Si bien el tamoxifeno no daña directamente la reserva ovárica, se han publicado casos de amenorrea relacionada con el tratamiento especialmente luego de los 40 años (2, 46, 47). En el caso del uso de Tamoxifeno en pacientes premenopáusicas con receptores positivos los deseos conceptuales influyen a la hora de la no adherencia al tratamiento con Tamoxifeno, tanto el no inicio como discontinuarlo (2).

La evidencia existente sugiere que el embarazo luego del cáncer de mama es seguro y no tiene un impacto negativo en la evolución de la enfermedad (48, 49) incluso un estudio retrospectivo de cohorte publicado por Iqbal y cols. sugiere que el embarazo podría tener un efecto protector (49). Sin embargo la evidencia surge a expensas de estudios retrospectivos (14). Un estudio multicéntrico publicado por Lambertini (50) concluye que el embarazo luego del tratamiento por cáncer de mama no tiene impacto negativo en el tiempo libre de enfermedad. Igualmente existe la necesidad de realizar estudios prospectivos para poder asesorar pacientes jóvenes con cáncer de mama y receptores positivos sobre la posibilidad y seguridad de abandonar el tratamiento con tamoxifeno para lograr un potencial embarazo (7).

Actualmente se está llevando a cabo el estudio clínico POSITIVE (Pregnancy Outcome and Safety of Interrupting Therapy for Women with Endocrine Responsive Breast Cancer). Se trata del primer estudio prospectivo que tiene como principal objetivo evaluar la seguridad de interrumpir el tratamiento con tamoxifeno para lograr un embarazo y evaluar la seguridad del embarazo(7, 51) y sus resultados. Este estudio brindará información crítica para poder asesorar con mayor seguridad a pacientes jóvenes con cáncer de mama respecto a su futuro reproductivo (2, 51). Cumplen los criterios de inclusión: mujeres premenopáusicas (18 a 42 años) con diagnóstico de cáncer de mama en estadios iniciales con receptores hormonales positivos que tienen deseos conceptuales. Las pacientes interrumpirán el tratamiento con tamoxifeno durante 2 años aproximadamente ("washout", lograr embarazo y lactancia) habiendo cumplido 18 a 30 meses de tratamiento. Se les solicita a las pacientes que retomen el tratamiento luego de finalizar la etapa de embarazo y lactancia hasta completar 5 a 10 años. 500 pacientes han sido reclutadas para el estudio y el seguimiento inicial será a 3 años. Este estudio evaluará la seguridad del embarazo luego del CM y la importancia de continuar con el tamoxifeno en forma continua durante 5 a 10 años.

Es importante mencionar el asesoramiento a las pacientes que presentan mutaciones germinales en los genes BRCA 1/2. Se estima que un 5-10% de los cánceres de mama se desarrollan en pacientes portadores de una predisposición hereditaria asociada a genes de susceptibilidad, siendo

BRCA1 y BRCA2 los más frecuentemente involucrados(52). Luego del sexo, este tipo de predisposición hereditaria es el principal factor de riesgo conocido para el desarrollo de la enfermedad (53). Las mutaciones patogénicas en BRCA pueden aumentar 10 a 20 veces el riesgo de CM (52, 54), además, el porcentaje de casos diagnosticados antes de los 50 años es significativamente superior en las portadoras de mutaciones de BRCA, en especial de BRCA1. Por otra parte, las portadoras tienen un riesgo incrementado de desarrollar un segundo cáncer mamario y otros tumores, en particular cáncer de ovario(52, 54). El riesgo a 10 años de cáncer mamario contralateral para BRCA1 y BRCA2 se ha estimado en 20 y 30%(54) y el riesgo de cáncer de ovario en aproximadamente 13% y 7% respectivamente (55, 56). Algunos trabajos científicos han sugerido cierta asociación entre mutaciones BRCA y la insuficiencia ovárica prematura. El estudio publicado porGiordano et al, 2016 concluyó que mujeres mayores de 35 años con mutaciones en BRCA1 tienen menor reserva ovárica (< AMH) que mujeres del mismo grupo etario sin mutaciones en BRCA(57); debemos tener presente esta información a la hora de asesorar estas pacientes y mencionar un posible déficit en su reserva ovárica.

Estrategia:

Previo al inicio de tratamiento sistémico todas las pacientes deben ser asesoradas por el equipo médico tratante sobre el riesgo de desarrollar insuficiencia ovárica prematura y/o infertilidad y las estrategias disponibles para intentar contrarrestar estos efectos adversos.

Existen 4 desafíos en relación a la preservación de la fertilidad en pacientes con cáncer:

- 1- Mejorar los tratamientos de preservación de fertilidad específicos para cada paciente.
- 2- Identificar y reducir la amenaza que implica el tratamiento oncológico para la fertilidad.
- 3- Expansión de opciones de tratamientos de reproducción efectivos y seguros y la creación de planes eficientes para el manejo de los síntomas de pacientes con insuficiencia ovárica prematura como consecuencia del tratamiento oncológico.
- 4- Lograr financiación del estado para tratamientos de preservación de fertilidad.

Decisiones en cuanto al manejo de la enfermedad pueden ayudar a limitar los efectos adversos del tratamiento, buscando modificaciones en el tratamiento que puedan ayudar a preservar la fertilidad sin comprometer el resultado oncológico. El objetivo principal es proporcionar y desarrollar métodos de preservación de fertilidad que permitan brindar opciones a pacientes que están en manos de un plan terapéutico multidisciplinario hasta lograr que los tratamientos oncológicos estén específicamente dirigidos a las células tumorales(6).

Limitaciones o barreras:

A pesar de la importancia de la oncofertilidad como disciplina existen controversias y barreras en la discusión sobre la función ovárica y preservación de la fertilidad en las pacientes con reciente diagnóstico de CM(4, 58).

Se han estudiado los motivos por los que las pacientes son inadecuadamente asesoradas y derivadas a tiempo,

como ser: consultas breves que no permiten un encuentro adecuado de intercambio de información entre el médico y el paciente; desinformación respecto a técnicas de preservación de fertilidad disponibles; falta de conocimiento por parte de los especialistas sobre este tema; falta de formación acerca de cómo enfrentar conversaciones que tienen que ver con la sexualidad y la fertilidad; y el factor económico que puede ser una limitación importante para las pacientes a la hora de decidir preservar su fertilidad(13). Lambertini y cols. en el año 2018 publicaron los resultados de una encuesta realizada a especialistas en el tratamiento de CM (cirujanos, oncólogos, ginecólogos) la encuesta tiene que ver con la información que los especialistas manejan respecto a técnicas de preservación de fertilidad y la seguridad de las mismas en pacientes con CM, seguridad del embarazo luego del CM y manejo de la embarazada con diagnóstico de CM. Los resultados muestran que aproximadamente el 40% de los encuestados no están seguros o no consideran segura la estimulación hormonal controlada en pacientes con diagnóstico de CM. Concluyendo que es necesario poner énfasis en la formación de los especialistas en técnicas de preservación de fertilidad y la seguridad de las mismas (59).

Los médicos tratantes son responsables de educar a las pacientes sobre los tratamientos y sus consecuencias y de facilitar a las pacientes una consulta con especialistas en oncofertilidad en el caso de que decidan recurrir a técnicas de preservación (13, 60). Los efectos gonadotóxicos del tratamiento del CM deben ser parte del consentimiento informado de estas pacientes; de esta manera la preservación de la fertilidad quedará incorporada dentro del tratamiento oncológico interdisciplinario(13).

La comunicación respecto a opciones de preservación de fertilidad y una adecuada derivación a especialistas son cruciales para la futura calidad de vida de las sobrevivientes y la preservación de la fertilidad puede impactar positivamente en la evolución de la enfermedad(60). Estudios realizados mostraron que la potencial infertilidad tiene un impacto negativo similar al del diagnóstico de cáncer en este grupo de pacientes. Pacientes que no han recurrido a técnicas de preservación de fertilidad y presentan infertilidad como consecuencia del tratamiento recibido han expresado arrepentimiento y asocian esto con síntomas de ansiedad y depresión (2, 13, 61).

Es crítico y fundamental que oncólogos y cirujanos tratan-tes inicien discusiones sobre preservación de fertilidad durante la consulta inicial con pacientes recientemente diagnosticadas con CM.

Conclusiones:

El tratamiento del CM puede causar insuficiencia ovárica prematura e infertilidad y la mayoría de las pacientes diagnosticadas no reciben la información adecuada respecto al efecto de los tratamientos y las opciones disponibles para preservar su fertilidad (13). Es necesaria la implementación de un programa de Oncofertilidad a nivel nacional, que capte y asesore a este grupo de pacientes y los guíe en los tratamientos de preservación de fertilidad para continuar con su tratamiento médico lo más rápido posible. El futuro reproductivo de estas pacientes es prioritario para ellas y por tanto debe serlo para nosotros como equipo de salud.

Referencias:

- Comisión Honoraria de Lucha Contra el Cáncer (CHLCC). Situación epidemiológica del Uruguay en relación al cáncer META Mayo 2018. 2018.
- Llarena NC, Estevez SL, Tucker SL, Jeruss JS. Impact of fertility concerns on Tamoxifen initiation and persistence. *J Natl Cancer Inst.* 2015;107(10):1093-1094. doi: 10.1093/jnci/djv202.
- Gadducci A, Cosi S, Gennazzani AR. Ovarian function and childbearing issues in breast cancer survivors. *Gynecol Endocrinol.* 2007;23(11):625-31.
- Lambertini M, Fontana V, Massarotti C, Poggio F, Dellepiane C, Iacono G, et al. Prospective study to optimize care and improve knowledge on ovarian function and/or fertility preservation in young breast cancer patients: Results of the pilot phase of the PRENANCY and FERTILITY (PREFER) study. *Breast.* 2018;41:51-6.
- Jeruss JS, Woodruff TK. Preservation of fertility in patients with cancer. *New Engl J Med.* 2009;360(9):902-11.
- Woodruff TK. *Preserv. Fertil.*
- Shah NM, Scott DM, Kandagatla P, Moravek MB, Cobain EF, Burness ML, et al. Young Women with Breast Cancer: Fertility preservation options and management of pregnancy-associated breast cancer. *Ann Surg Oncol.* 2019;26(5):1214-24.
- Chow EJ, Stratton KL, Leisenring WM, Oeffinger K, Sklar CA, Donaldson SS, et al. Pregnancy after chemotherapy in male and female survivors of childhood cancer treated between 1970 and 1999: a report from the Childhood Cancer Survivor Study cohort. *Lancet Oncol.* 2016;17(5):677-76.
- Ganz PA, Land SR, Geyer CE, Jr, Cecchini RS, Costantino JP, Pajon ER, et al. Menstrual history and quality-of-life outcomes in women with node-positive breast cancer treated with adjuvant therapy on the NSABP B-30 trial. *J Clin Oncol.* 2011;29(9):1110-6.
- Lambertini M, Campbell C, Bines J, Korde LA, Izquierdo M, Fumagalli D, et al. Adjuvant Anti-HER2 therapy, treatment-related amenorrhea, and survival in premenopausal HER2-positive early breast cancer patients. *J Natl Cancer Inst.* 2019;111(1):86-94.
- Frances M, Pagnani O, Fleming GF, Walley BA, Colleoni M, Lang I, et al. Tailoring adjuvant endocrine therapy for premenopausal breast cancer. *N Engl J Med.* 2018;379(2):122-37.
- Pan H, Gray R, Braybrooke J, Davies C, Taylor C, McGale P, et al. 20-Year risks of breast-cancer recurrence after stopping endocrine therapy at 5 years. *N Engl J Med.* 2017;377(19):1836-46.
- Vu JV, Llarena NC, Estevez SL, Moravek MB, Jeruss JS. Oncofertility program implementation increases access to fertility preservation options and assisted reproductive procedures for breast cancer patients. *J Surg Oncol.* 2019;115(2):116-21.
- Loren AW, Mangu PB, Beck LN, Brennan L, Magdalinski AJ, Partridge AH, et al. Fertility preservation for patients with cancer: American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline update. *J Clin Oncol.* 2013;31(19):2500-10.
- Nakasujit T, Kawai K, Ishikawa T, Teraoka K, Takeuchi S, Miyagawa T, et al. Random-start ovarian stimulation with aromatase inhibitor for fertility preservation in women with Japanese breast cancer. *Reprod Med Biol.* 2019;18(2):167-72.
- Stein MD, Victorson DE, Choy JT, Waimye KE, Pearman TP, Smith K, et al. Fertility preservation preferences and perspectives among adult male survivors of pediatric cancer and their parents. *J Adolesc Young Adult Oncol.* 2014;3.
- Woodruff TK. Oncofertility: a grand collaboration between reproductive medicine and oncology. *Reproduction.* 2015;150(3):51-10.
- Hirshfeld-Cytron J, Gracia C, Woodruff TK. Nonmalignant diseases and treatments associated with primary ovarian failure: an expanded role for fertility preservation. *J Womens Health (Larchmt).* 2011;20(10):1467-77.
- Cakmak H, Rosen MP. Random-start ovarian stimulation in patients with cancer. *Curr Opin Obstet Gynecol.* 2015;27(2):15-21.
- Duncan FE, Pavone ME, Gunn AH, Badawy S, Gracia C, Ginsberg JP, et al. Pediatric and Teen Ovarian Tissue Removed for Cryopreservation Contains Follicles Irrespective of Age, Disease Diagnosis, Treatment History, and Specimen Processing Methods. *J Adolesc Young Adult Oncol.* 2015;4(4):174-83.
- Committee on Practice Bulletins-Gynecology CoGSoGO. Practice Bulletin No 182: Hereditary breast and ovarian cancer syndrome. *ObstetGynecol.* 2017;130(3):e110-e126.
- De Vos M, Smits J, Woodruff TK. Fertility preservation in women with cancer. *Lancet.* 2014;384(9950):1302-10.
- Duncan FE, Jozefik JK, Kim AM, Hirshfeld-Cytron J, Woodruff TK. The gynecologist has a unique role in providing oncofertility care to young cancer patients. *US Obstet Gynecol.* 2011 Jan;1(6):24-34.
- Bastings L, Beerdonk CC, Westphal JR, Massuger LF, Kaal SE, van Leeuwen FE, et al. Autotransplantation of cryopreserved ovarian tissue in cancer survivors and the risk of reintroducing malignancy: a systematic review. *Hum Reprod Update.* 2013;19(5):483-506.
- Dones M, Dolmans MM, Pellicer A, Diaz-Garcia C, Sanchez Serrano M, Tryde Schmidt K, et al. Restoration of ovarian activity and pregnancy after transplantation of cryopreserved ovarian tissue: a review of 60 cases of reimplantation. *Fertil Steril.* 2013;99:1503-13.
- Meirow D, Ra'anani H, Shapira M, Brenghausen M, Derech Chaim S, Aviel-Ronen S, et al. Transplantations of frozen-thawed ovarian tissue demonstrate high reproductive performance and the need to revise restrictive criteria. *Fertil Steril.* 2016;106(2):467-74.
- Dittrich R, Hackl J, Lotz L, Hoffmann I, Beckmann MW. Pregnancies and live births after 20 transplantations of cryopreserved ovarian tissue in a single center. *Fertil Steril.* 2015;103(2):462-8.
- Pérez H, Coppola F, Martínez J, Alfonso Y, Domínguez A, Aguirre R, et al. Criopreservación de corteza ovárica en pacientes jóvenes con cáncer e indicación de tratamiento gonadotóxico. *Rev Med Urug.* 2007;23:99-108.
- West ER, Shea LD, Woodruff TK. Engineering the follicle microenvironment. *Semin Reprod Med.* 2007;25(4):287-99.
- Bellard M, Sander S, Schally AV. Protective effects of D-trp¹-luteinizing hormone-releasing hormone microcapsules against cyclophosphamide-induced gonadotoxicity in female rats. *Br J Cancer.* 1990;61:861-65.
- Del Mastro L, Boni L, Michelotti A, Gammuci T, Olmeo N, Gori S, et al. Effect of the Gonadotropin-releasing hormone analogue triptorelin on the occurrence of chemotherapy-induced early menopause in premenopausal women with breast cancer: a randomized trial. *JAMA.* 2011;306(3):269-76.
- Del Mastro L, Catzeddu T, Boni L, Bell C, Sertoli MR, Bighin C, et al. Prevention of chemotherapy-induced menopause by temporary ovarian suppression with goserelin in young early breast cancer patients. *Ann Oncol.* 2006;17(1):74-8.
- Urruticoechea A, Arnedos M, Walsh G, Dowsett M, Smith IE. Ovarian protection with goserelin during adjuvant chemotherapy for pre-menopausal women with early breast cancer (EBC). *Breast Cancer Res Treat.* 2008;110(3):411-6.
- Beuth J, Schneider B, Scherholz JM. Impact of complementary treatment of breast cancer patients with standardized mistletoe extract during care: A controlled multicenter comparative epidemiological cohort study. *Anticancer Res.* 2008;28:523-8.
- Demeestere I, Brice P, Pecattori FA, Kentos A, Dupont P, et al. No Evidence for the Benefit of Gonadotropin-Releasing Hormone Agonist in Preserving Ovarian Function and Fertility in Lymphoma Survivors Treated With Chemotherapy: Final Long-Term Report of a Prospective Randomized Trial. *J Clin Oncol.* 2016;34(22):2568-74.
- Silva C, Caramelo O, Almeida-Santos T, Ribeiro Rama AC. Factors associated with ovarian function recovery after chemotherapy for breast cancer: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod.* 2016;31(12):2737-49.
- Song G, Gao H, Yuan Z. Effect of leuprolide acetate on ovarian function after cyclophosphamide-doxorubicin-based chemotherapy in premenopausal patients with breast cancer: results from a phase II randomized trial. *Med Oncol.* 2013;30(3):667.
- Moore HC, Unger JM, Phillips KA, Boyle F, Hitre E, Porter D, et al. Goserelin for ovarian protection during breast-cancer adjuvant chemotherapy. *N Engl J Med.* 2015;372(10):923-32.
- Gerber B, von Minckwitz G, Stehle H, Reimer T, Felberbaum R, Maass N, et al. Effect of luteinizing hormone-releasing hormone agonist on ovarian function after modern adjuvant breast cancer chemotherapy: the GBG 37 ZORO study. *J Clin Oncol.* 2012;30(17):2324-41.
- Munster P, Moore AP, Ismail-Khan R, Cox CE, Lacey M, Gross-King M, et al. Randomized trial using gonadotropin-releasing hormone agonist triptorelin for the preservation of ovarian function during (neo)adjuvant chemotherapy for breast cancer. *J Clin Oncol.* 2012;30:533-8.
- Lambertini M, Del Mastro L, Pescio MC, Andersen C, Azim HA, Jr, Pecattori FA, et al. Cancer and fertility preservation: international recommendation from an expert meeting. *BMC Med.* 2016;14:1.
- Kopecka J, Bhaduri M, Kugadas A, Reddy N, Shewbridge A, Mukherji D, et al. Planned and unplanned pregnancies in breast cancer survivors. *Breast.* 2019;46:75-80.
- Del Pup L, Villa P, Amar ID, Bottoni C, Scambia G. Approach to sexual dysfunction in women with cancer. *Int J Gynecol Cancer.* 2019;29(3):630-4.
- Del Pup L, Basso ML. Integrando la narrativa sessuale alla storia clinica oncologica. In: Scasso S, Laufer J, eds. *Nuevos conceptos en ginecología oncológica: Bibliomedica*. 2018. p. 345.
- Lambertini M, Fontana V, Massarotti C, Poggio F, Dellepiane C, Iacono G, et al. Prospective study to optimize care and improve knowledge on ovarian function and/or fertility preservation in young breast cancer patients: Results of the pilot phase of the PRENANCY and FERTILITY (PREFER) study. *Breast.* 2018;41:51-6.
- Petek J, Naughton MJ, Case LD, Paskett ED, Naftalis EZ, Singletary SE, et al. Incidence, time course, and determinants of menstrual bleeding after breast cancer treatment: a prospective study. *J Clin Oncol.* 2006;24(7):1045-51.
- Goodwin PJ, Ennis M, Pritchard KI, Trudeau M, Hood N. Risk of menopause during the First Year After Breast Cancer Diagnosis. *J Clin Oncol.* 2016;17(8):2365-70.
- Rodgers RJ, Reid GD, Koch J, Deans R, Ledger WL, Friedlander M, et al. The safety and efficacy of controlled ovarian hyperstimulation for fertility preservation in women with early breast cancer: a systematic review. *Hum Reprod.* 2017;32(5):1033-45.
- Iqbal J, Anir E, Rochon PA, Giannakas V, Sun P, Narod SA. Association of the timing of pregnancy with survival in women with breast cancer. *JAMA Oncol.* 2017;3(5):659-65.
- Lambertini M, Kroman N, Ameye L, Cordoba O, Pinto A, Benedetti G, et al. Long-term safety of pregnancy following breast cancer according to estrogen receptor status. *J Natl Cancer Inst.* 2018;110(4):426-9.
- IBCSG 48-14 POSITIVE Trial. Retrieved 15 May 2018 at http://www.ibcsg.org/Public/Health_Professionals/Open_Trials/ibcsg_48-14_positive/Pages/IBCSG48-14POSITIVE.aspx. Disponible en: http://www.ibcsg.org/Public/Health_Professionals/Open_Trials/ibcsg_48-14_positive/Pages/IBCSG48-14POSITIVE.aspx
- Narod SA, Foulkes WD. BRCA1 and BRCA2: 1994 and beyond. *Nat Rev Cancer.* 2004;4(9):665-76.
- Arver B, Du Q, Chen J, Luo L, Lindblom A. Hereditary breast cancer: a review. *Semin Cancer Biol.* 2000;10(4):271-88.
- Narod SA. BRCA mutations in the management of breast cancer: the state of the art. *Nat Rev Clin Oncol.* 2010;7(12):702-7.
- Metcalf KA, Lynch HT, Ghadirian P, Tung N, Olivetto IA, Foulkes WD, et al. The risk of ovarian cancer after breast cancer in BRCA1 and BRCA2 carriers. *Gynecol Oncol.* 2005;96(1):222-6.
- Delgado L. Riesgo genético para cáncer mamario asociado a mutaciones de BRCA 1/2. Valor de la mastectomía profiláctica. Facultad de Medicina. UDELAR; 2019.
- Gordano S, Garrett-Mayer E, Mittal N, Smith K, Shulman L, Passaglia C, et al. Association of BRCA1 mutations with impaired ovarian reserve: connection between infertility and breast/ovarian cancer risk. *J Adolesc Young Adult Oncol.* 2016;5(4):337-43.
- Lambertini M, Goldrat O, Clatot F, Demeestere I, Awada A. Controversies about fertility and pregnancy issues in young breast cancer patients: current state of the art. *Curr Opin Oncol.* 2017;29(4):243-52.
- Lambertini M, Di Maio M, Pagnani O, Curigliano G, Poggio F, Del Mastro L, et al. The BCY3/BCC 2017 survey on physicians' knowledge, attitudes and practice towards fertility and pregnancy-related issues in young breast cancer patients. *Breast.* 2018;42:41-9.
- Jeruss JS. Discussing fertility preservation with breast cancer patients. *Cancer Treat Res.* 2010;156:641-6.
- Deshpande NA, Braun IM, Hillebrand FL. Impact of fertility preservation counseling and treatment on psychological outcomes among women with cancer: A systematic review. *Cancer.* 2015;121(22):3938-47.

Los receptores beta-adrenérgicos en el cáncer de mama: un blanco terapéutico atractivo y factible

Dr. Gonzalo Spera, MSc.*

Resumen

Estudios retrospectivos recientes sugieren que el uso de fármacos que bloquean los receptores beta-adrenérgicos o betabloqueantes (BB) de forma concomitante con el tratamiento oncoespecífico está asociado con una mejor supervivencia en pacientes con distintos tipos de tumores malignos. Aunque la evidencia disponible es limitada y discordante, los datos provenientes de estudios pre-clínicos son consistentes y sugieren un rol relevante de esta vía en las células malignas. Nuevos estudios sugieren la necesidad de estudiar el uso de los BB en el cáncer de mama (CM). Recientemente, nuestro grupo ha reportado beneficios estadísticamente significativos y clínicamente relevantes con el uso de estas drogas, particularmente en CM triple negativo. Nuevos resultados de estudios pre-clínicos apuntan al receptor beta-adrenérgico 2 como un interesante blanco terapéutico a investigar en el contexto de un ensayo clínico. Palabras clave: receptores adrenérgicos beta, neoplasias de la mama, betabloqueantes, cáncer de mama triple-negativo

Summary

Recently available retrospective data suggest that the use of drugs that block beta-adrenergic or beta-blocker (BB) receptors concomitantly used with conventional anti-cancer therapy is associated with better outcomes in patients with varied malignant tumors. Although the available evidence is limited and discordant, data from pre-clinical studies are consistent, suggesting a relevant role of this pathway in malignant cells. New studies suggest the need to explore the use of BB in breast cancer (BC). Recently, our group has reported statistically significant and clinically relevant benefits with the use of these drugs, particularly in triple negative BC. New results from pre-clinical studies point out beta-adrenergic receptor 2 as an interesting therapeutic target to investigate in the context of a clinical trial. Keywords: beta adrenergic receptors, breast neoplasms, beta blockers, triple-negative breast cancer

Resumo

Estudos retrospectivos recentes sugerem que o uso de drogas que bloqueiam os receptores beta-adrenérgicos ou betabloqueadores (BB) concomitantemente ao tratamento

onoespecífico está associado a uma melhor sobrevida em pacientes com diferentes tipos de tumores malignos. Embora as evidências disponíveis sejam limitadas e discordantes, os dados de estudos pré-clínicos são consistentes e sugerem um papel relevante dessa via em células malignas. Novos estudos sugerem a necessidade de estudar o uso do BB no câncer de mama (CM). Recentemente, nosso grupo relatou benefícios estatisticamente significativos e clinicamente relevantes com o uso desses medicamentos, particularmente em CM triplo negativo. Novos resultados de estudos pré-clínicos apontam o receptor beta-adrenérgico 2 como um alvo terapêutico interessante a ser investigado no contexto de um ensaio clínico.

Palavras chave: receptores beta adrenérgicos, neoplasias mamárias, bloqueadores beta, câncer de mama triplo negativo.

Introducción:

El estrés es generalmente considerado entre los numerosos factores involucrados en la patogénesis de distintas enfermedades en el ser humano. Más recientemente, se lo ha mencionado como uno de los posibles factores involucrados en los complejos procesos de carcinogénesis y progresión tumoral. Sin embargo, actualmente se desconoce cuán importante es el impacto de los estresores en la historia natural del cáncer y su tratamiento.

Durante la respuesta normal al estrés, la activación del sistema nervioso simpático (SNS) y los ejes hipotálamico-pituitario suprarrenal (HPA) conducen finalmente a la liberación de epinefrina y noradrenalina. Estas dos hormonas de "supervivencia" activan receptores nucleares y transmembrana que a través de diversas señales intracelulares promueven la supervivencia, proliferación y motilidad celulares. 1. Estas respuestas se observan en células normales y células malignas expuestas a estas hormonas en el contexto de modelos in vitro. 2. También se ha observado que el SNS y el HPA convergen para potenciar el crecimiento tumoral. 1. En modelos animales en los que se aplica estrés crónico, el aumento de la intensidad del mismo y los niveles de catecolaminas en suero parecen estar en relación al crecimiento tumoral. 3. Interesantemente, la inducción del crecimiento de las células tumorales mediado por las hormonas de respuesta al estrés parece ser bloqueado por antagonistas beta-adrenérgicos. 3. Previamente

*Senior Clinical Research Physician, Translational Research in Oncology

Luis Alberto de Herrera 1248, WTC2, 1806, CP11900 +59826222120, gonzalo.spera@trioncology.org. No hay apoyo a reportar.

ha sido reportado que los betabloqueantes (BB) inhiben la capacidad de invasión tumoral y diseminación metastásica in vitro.² La evidencia pre-clínica disponible al día de hoy es extensa y consistente y sugiere un papel al menos relevante en la homeostasis de la célula maligna.

A nivel clínico se han realizado varios estudios retrospectivos en pacientes con distintas neoplasias malignas. Las señales más alentadoras al respecto de la posible utilidad de los betabloqueantes como estrategia terapéutica en la enfermedad maligna surge en el contexto de pacientes con cáncer de ovario y pacientes con cáncer de mama (CM) que, además de recibir tratamiento oncoespecífico standard, reciben BB como tratamiento para afecciones concomitantes.⁴ Sin embargo, la evidencia a este nivel es inconsistente y las limitaciones metodológicas propias de los estudios retrospectivos, y en particular, las de los estudios que evalúan posibles nuevos usos de fármacos concomitantes, no permiten actualmente conclusiones firmes al respecto de la eventual actividad anticancerígena de los BB.

En pacientes con CM, Powe y col. comunicaron una experiencia uni-institucional en la que los pacientes con enfermedad localizada que recibieron BB como medicación concomitante mientras recibieron terapia adyuvante experimentaron un intervalo libre de enfermedad más prolongado, un menor riesgo de desarrollo de metástasis y una menor mortalidad específica por cáncer de mama.⁵ También en un estudio realizado en una sola Institución de referencia, Melhem-Bertrandt et al. informó una mejoría significativa en la supervivencia libre de recaída en pacientes con CM temprano que recibieron BB mientras recibían tratamiento neoadyuvante.⁶ En un análisis exploratorio previamente publicado por nuestro grupo, el hecho de haber recibido BB durante la participación en el estudio ROSE/TRIO-012 se asoció con una mejora significativa de la sobrevida libre de progresión (PFS) en pacientes con cáncer de mama avanzado HER2 negativo que recibieron tratamiento standard de primera línea para su enfermedad avanzada (10.3 meses Vs. 8.3 meses en pacientes tratados con BB y no tratados con BB respectivamente) (HR 0.81; 95% CI 0.66-0.99; $p=0.0379$).

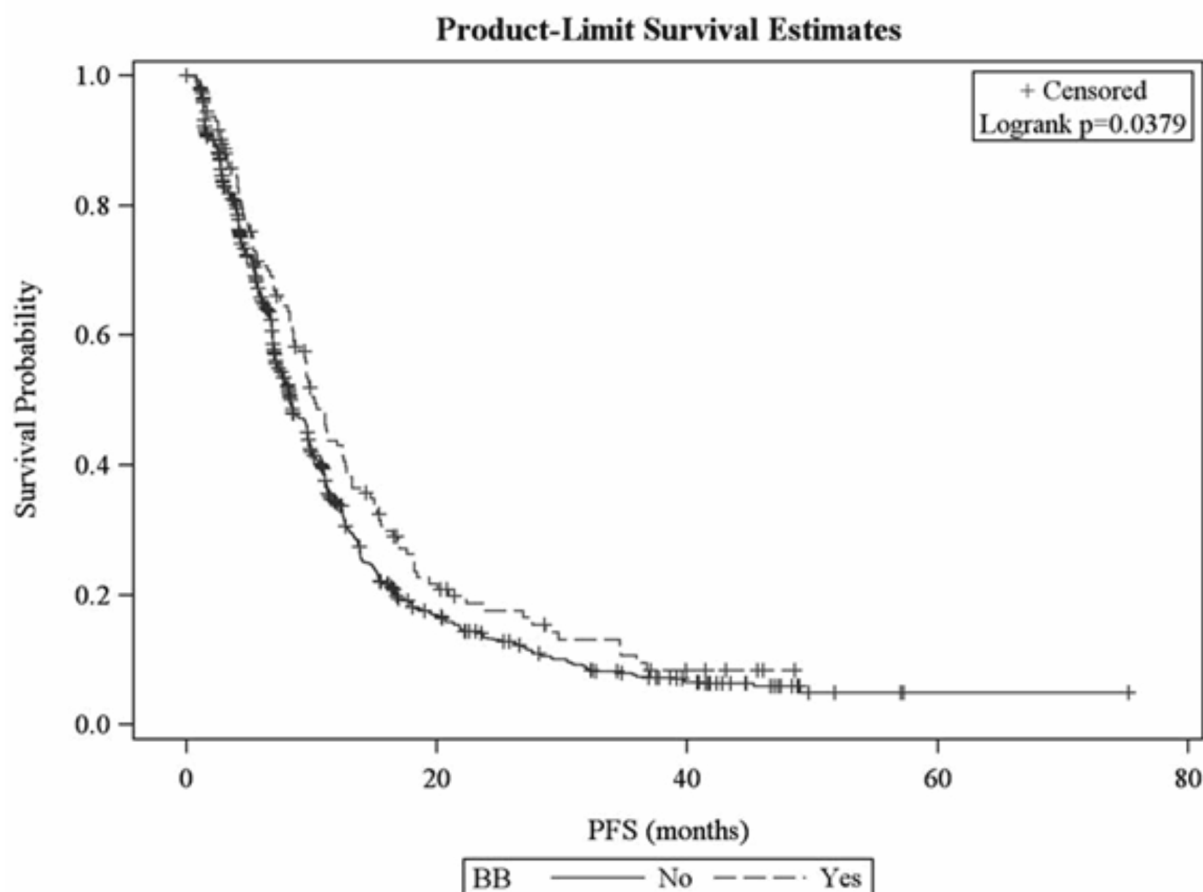


Figura 1. El análisis de Kaplan-Meier de la supervivencia libre de progresión (PFS) en meses, en pacientes que reciben o no reciben BB en toda la población tratada muestra diferencias significativas a favor de las pacientes tratadas con BB. Con permiso de Spera G. Y Col.

Es importante destacar que estos datos derivan de un ensayo fase III, aleatorizado representando al día de hoy la cohorte más grande de pacientes con CM metastásico que explora el impacto de los BB en ese contexto. En este estudio tasa de respuesta objetiva fue similar entre pacientes que recibían y pacientes que no recibían BB. Aunque sin diferencias estadísticamente significativas, la duración media de la respuesta fue mayor en los pacientes que recibieron BB en comparación con los pacientes no tratados. Llamativamente, la SLP se duplicó en el subgrupo que no expresaba receptores de estrógeno y/o progesterona (pacientes con CM triple negativo) (13.0 vs. 5.2 meses; HR 0.52; 95% CI 0.34-0.80; $p=0.0022$) (Figura 2).

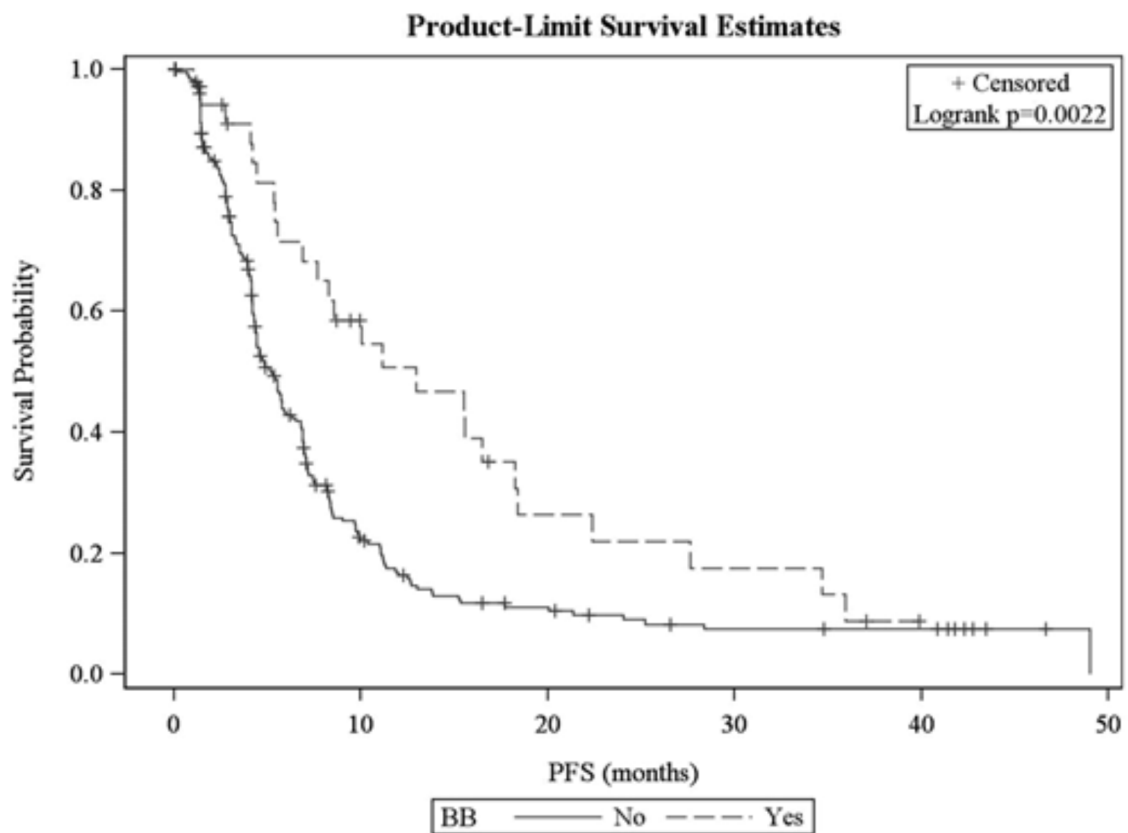
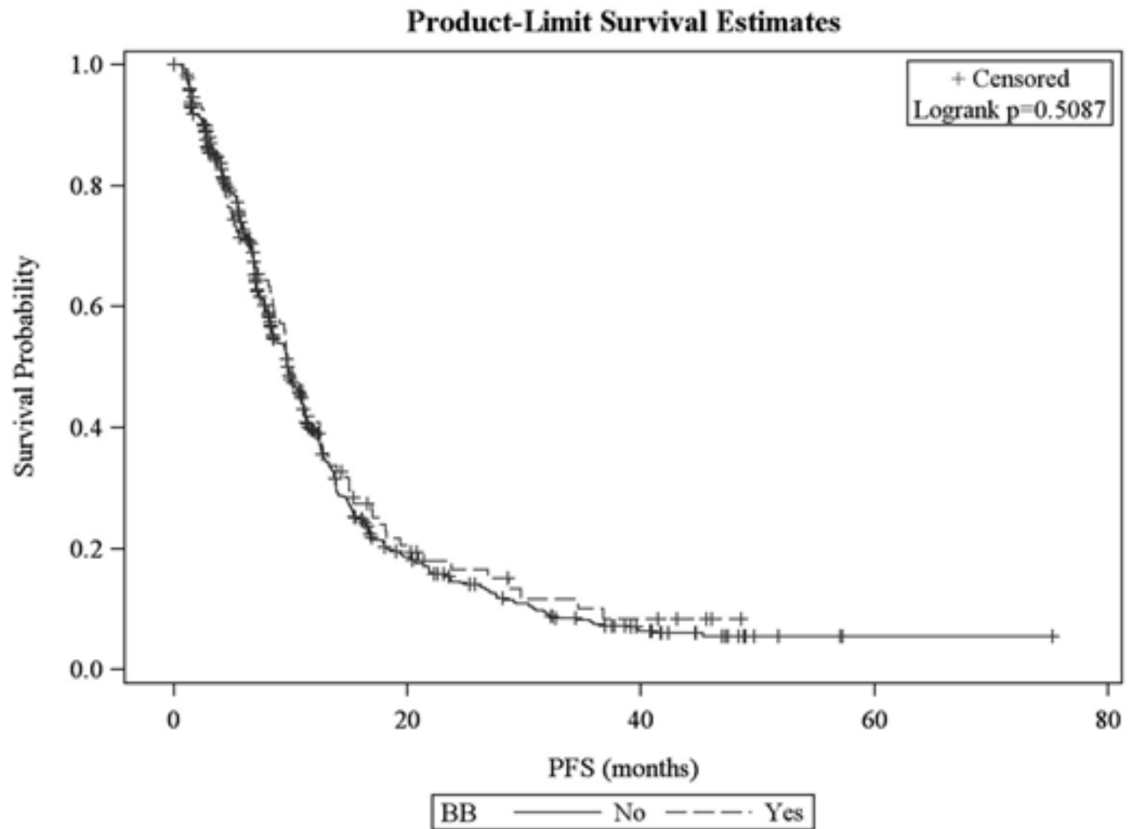


Figura 2. Supervivencia libre de progresión (PFS) en meses, en pacientes que reciben o no reciben BB en pacientes con (A) y sin expresión de receptores hormonales en tumor primario (B) muestra diferencias significativas en pacientes sin expresión de receptores hormonales y que reciben BB.
Con permiso de Spera G. Y Col.

Como se mencionó anteriormente, todos los pacientes que participaron en el estudio ROSE/TRIO-012 recibieron docetaxel y, por lo tanto, el beneficio de la intervención de los BB podría explicarse por una interacción sinérgica con la quimioterapia. Esto podría ocurrir al bloquear ciertos efectos colaterales de la quimioterapia que pueden inducir el crecimiento tumoral, como la liberación de citoquinas y la inflamación.^{8,9}

Más recientemente, y basados en nuestros resultados anteriormente comentados, decidimos realizar un estudio *in silico* como una primera aproximación a los receptores beta-adrenérgicos (BAR) antes de iniciar una experiencia prospectiva. En ese estudio, ya comunicado, interrogamos la presencia de los distintos subtipos de BAR con un enfoque genómico, transcriptómico y proteómico a través de una base de datos de muestras de tumor provenientes de pacientes con CM disponible públicamente y en la plataforma translacional del Laboratorio de Investigación Traslacional en Oncología (TORL) de la Universidad de California en Los Angeles, Estados Unidos de América (UCLA). En este estudio encontramos que las alteraciones del ADN son poco frecuentes en relación a los BAR en muestras de CM. Cuando se analizaron los niveles de ARN mensajero, se observó que los BAR se expresaron mayormente subtipos de CM no luminales, siendo el BAR tipo 2 (BAR-2) el que presentó la expresión más alta. Los resultados de análisis de datos *in silico* de los cultivos de líneas celulares de CM muestran que BAR-2 se expresa marcadamente en el subtipo basal de CM. Estos datos sugieren que BAR-2 podría ser un blanco terapéutico atractivo a explorar.¹⁰

Además de estos estudios individuales, se han realizado dos metanálisis para tratar de llegar a conclusiones sólidas sobre el impacto de BB en el control del cáncer. Raimondi y col. realizó un metanálisis que incluyó a más de 46,000 pacientes incluidos en once estudios en CM y encontró una mejora significativa en la supervivencia específica de CM para pacientes tratados con BB.¹¹ Weberpals y col. también reportaron una mejoría en la supervivencia general y específica al cáncer con el uso de estos medicamentos en su revisión sistemática que incluyó a más de 88,000 pacientes con tumores de ovario, colo-recto, pulmón, próstata y mama de 30 estudios.¹² Sin embargo, esta mejoría no se confirmó cuando se excluyeron los estudios considerados propensos al sesgo de "tiempo inmortal". Varios otros estudios también han explorado la influencia de la BB en la prevención del cáncer y la mortalidad específica por cáncer, con resultados inconsistentes.^{13,14,15}

En suma, el mecanismo normal de respuesta al estrés parece ser relevante en la proliferación de las células tumorales. Apuntar terapéuticamente a los BAR es factible y seguro desde el punto de vista clínico. Teniendo en cuenta los lentos avances en la terapia del CM triple negativo avanzado, es imperativo plantear hipótesis de trabajo alternativas. Esto incluye considerar el uso de los BB en el contexto de un ensayo clínico.

Agardecimientos:

Agradezco a Spera G y col. por su permiso para utilizar las figuras utilizadas.

Bibliografía

1. Rangarajan PN, Umesono K, Evans RM. Modulation of glucocorticoid receptor function by protein kinase A. *Mol Endocrinol*. 6:1451–57, 1992.
2. Dong Y, Aronsson M, Gustafsson JA, Okret S. The mechanism of cAMP-induced glucocorticoid receptor expression. Correlation to cellular glucocorticoid response. *J Biol Chem* 264:13679–83, 1989
3. Partecke LI, Speerforck S, Käding A, Seubert F, Kühn S, Lorenz E, et al. Chronic stress increases experimental pancreatic cancer growth, reduces survival and can be antagonised by beta-adrenergic receptor blockade. *Pancreatology* 16:423–33, 2016
4. Thaker PH, Han LY, Kamat AA, Arevalo JM, Takahashi R, Lu C et al. Chronic stress promotes tumor growth and angiogenesis in a mouse model of ovarian carcinoma. *Nat Med* 12:939–944, 2006
5. Powe DG, Voss MJ, Zänker KS, Habashy HO, Green AR, Ellis IO, et al. Beta-blocker drug therapy reduces secondary cancer formation in breast cancer and improves cancer specific survival. *Oncotarget* 1:628–38, 2010
6. Melhem-Bertrandt A, Chavez-MacGregor M, Lei X, Brown EN, Lee RT, Meric-Bernstam F, et al. Beta-Blocker use is associated with improved relapse-free survival in patients with triple-negative breast cancer. *J Clin Oncol* 29:2645–52, 2011
7. Spera G, Fresco R, Fung H, Dyck JRB, Pituskin E, Paterson I et al. Beta blockers and improved progression free survival in patients with advanced HER2 negative breast cancer: a retrospective analysis of the ROSE/TRIO-012 Study. *Ann Oncol*. 2017 Aug 1;28(8):1836–41
8. Sauter KAD, Wood LJ, Wong J, Iordanov M, Magun BE. Doxorubicin and daunorubicin induce processing and release of interleukin-1 β through activation of the NLRP3 inflammasome. *Cancer Biol Ther* 11:1008–16, 2011
9. Niiya M, Niiya K, Kiguchi T, Shibakura M, Asaumi N, Shinagawa K. Induction of TNF-alpha, uPA, IL-8 and MCP-1 by doxorubicin in human lung carcinoma cells. *Cancer Chemother Pharmacol* 52:391–98, 2003
10. Spera G, Von Ew E, Fresco R, Slamon DJ. Backwards translation: Exploring beta-adrenoreceptors (BAR) in triple negative breast cancer (TNBC), a novel and druggable pathway [abstract]. In: Proceedings of the 2018 San Antonio Breast Cancer Symposium; 2018 Dec 4-8; San Antonio, TX. Philadelphia (PA): AACR; Cancer Res 2019;79(4 Suppl):Abstract nr P2-03-07.
11. Raimondi S, Botteri E, Munzone E, Cipolla C, Rotmensz N, DeCensi A et al. Use of beta-blockers, angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin receptor blockers and breast cancer survival: Systematic review and meta-analysis. *Int J Cancer* 139:212–9, 2016
12. Weberpals J, Jansen L, Carr PR, Hoffmeister M, Brenner H. Beta blockers and cancer prognosis – The role of immortal time bias: A systematic review and meta-analysis. *Cancer Treat Rev* 47:1–11, 2016
13. Perron L, Bairati I, Harel F, Meyer F. Antihypertensive drug use and the risk of prostate cancer (Canada). *Cancer Causes Control* 15:535–41, 2004
14. Hicks BM, Murray LJ, Powe DG, Hughes CM, Cardwell CR. B-Blocker usage and colorectal cancer mortality: a nested case-control study in the UK Clinical Practice Research Datalink cohort. *Ann Oncol* 24:3100–106, 2013
15. Cardwell CR, Coleman HG, Murray LJ, Entschladen F, Powe DG. Beta-blocker usage and breast cancer survival: a nested case-control study within a UK clinical practice research datalink cohort. *Int J Epidemiol* 42:1852–61, 2013
16. Verbaanderd C, Maes H, Schaaf MB, Sukhatme VP, Pantziarka P, Sukhatme V, et al. Repurposing Drugs in Oncology (ReDO)—chloroquine and hydroxychloroquine as anti-cancer agents [Internet]. *ecancermedicallscience* 2017 Nov 23;11:781. doi: 10.3332/ecancer.2017.781.

10 AÑOS DE LA REVISTA DE ONCOLOGIA MEDICA

Este 13 de mayo de 2019, con motivo del lanzamiento de la edición 10 años de la Revista de Oncología Médica, la Comisión Honoraria de Lucha Contra el Cáncer recibió al Dr. David Collingridge, editor en jefe de The Lancet Oncology, quien dictó la conferencia "Medical Publishing and How to Get Published: Insights From an Editor". En esta actividad se reconoció a su creadora y primer editora, la Profesora Dra. Graciela Sabini, a aquellos autores que mas aportes realizaron a la Revista en el campo de la oncología médica, Dra. Cecilia Castillo y en las áreas conexas Dr. Santiago Scasso, al autor extranjero con más publicaciones en la Revista Dr. Osvaldo Arén y a la Comisión Honoraria de Lucha Contra el Cáncer (recibió el reconocimiento la Dra. Lucía Delgado, Vicepresidenta de la Comisión Honoraria de Lucha Contra el Cáncer).



Dr. David Collingridge Editor en Jefe de The Lancet Oncology



Dr. Osvaldo Arén, Prof. Dra. Lucía Delgado, Dr. David Collingridge, Dr. Diego Touya (Redactor Responsable de la Revista de Oncología Médica), Prof. Dra. Graciela Sabini, Dra. Cecilia Castillo, Dr. Santiago Scasso

Distribución de la frecuencia de los distintos tipos de linfomas en Uruguay

Análisis de 487 casos

Gabriela Gualco *, Virginia Ortega *, Maria Musto*, Nicolas Marchetti **, Laura Topolansky ***, Gabriela De Gálvez #, Lilian Díaz *#, Pablo Muxi ##.

Resumen

La distribución de linfomas y subtipos, difiere en todo el mundo, con variaciones significativas entre regiones geográficas. En América Latina son pocos los datos sistemáticos de frecuencia de subtipos de linfomas. En Uruguay, el Registro Nacional de Cáncer reveló un aumento en la incidencia de linfomas no Hodgkin en los últimos años.

Estudiamos 487 casos, de linfomas primarios, 394 (81%) fueron linfomas no Hodgkin (LNH) y 93 (19%) fueron linfomas de Hodgkin (LH). La media de edad para LNH fue de 58 años, con predominio masculino; relación hombre/mujer de 1,2. La mayoría de los casos fueron de linaje de células B, con 28 pacientes con LNH de células T. El linfoma de Hodgkin clásico predomina también en los hombres, edad media 40 años (35 años hombres y 44 años mujeres). El subtipo más frecuente fue la esclerosis nodular (EN).

Edad media de LNH de células B fue 63 años, predominando en sexo masculino. El subtipo más común fue el Linfoma Difuso de Grandes Células B, sin otra especificación (32,7%), con origen en células del centro germinal en el 62,5% de los casos, según algoritmo de Hans. Los casos de tipo No Centro Germinal se observaron en pacientes varones más jóvenes. El segundo subtipo en frecuencia fue el linfoma folicular (LF), mayormente grado 1 o 2, con predominio en sexo femenino. Los linfomas de la zona marginal, de células del manto y los linfocíticos representan 7 al 8% cada uno. Ocho casos fueron Linfomas de Células B de Alto Grado con Doble o Triple Hit. Los LNH de células T eran mayormente de células maduras, los subtipos más frecuentes fueron: el linfoma T Angioinmunoblástico, tipo enteropático y Anaplásico de Células Grandes ALK positivo.

En general, la distribución de LNH de células B es similar a la reportada en países desarrollados, existe una diferencia sustancial con otros países latinoamericanos, principalmente en los casos de linfomas de células T.

Uruguay es un país pequeño con una alta incidencia de linfoma, que parece mantener la distribución de subtipos en los últimos 12 años, el conocimiento sobre la frecuencia de los mismos es importante y útil para planificar cómo mejorar y distribuir los recursos para luchar contra ellos.

Palabras clave: Linfoma, Linfoma No-Hodgkin, Hodgkin, Ganglio linfático, extranodal, Uruguay, América Latina.

Abstract

The distribution of different lymphoma, types and subtypes, differs around the world, with significantly variation between geographic regions. There are few systematic data from Latin America. In Uruguay, the National Cancer Registry, revealed an increase incidence of lymphomas in the last years.

Among 487 cases, of primary lymphomas, from Uruguay 394 (81%) were Non-Hodgkin Lymphomas (NHL) and 93 (19%) were Hodgkin Lymphomas. The median age for NHL was 58yo with male; female ratio 1,2. Most of the cases were B-cell lineage with only 28 patients with T-cell NHL. Classical Hodgkin lymphoma predominates in male, the median age was 40yo (males 35yo and females 44yo). The most prevalent subtype was Nodular Sclerosis (NS). EBV expression was observed in 15% of NS and 66% of mixed cellularity. B-cell NHL predominant male, median age of 63yo.

Diffuse large B-cell lymphoma NOS was the most common subtype (32,7%), with Germinal Center Origin in 62,5% of the cases according to Hans algorithm. The cases of non-germinal center type were observed in younger male patients.

The second subtype in frequency was Follicular lymphoma (FL), most of the cases grade 1 or 2, with female predominance. Marginal zone, Mantle cell and Lymphocytic lymphomas represents 7 to 8% each. Eight cases were High grade B-cell lymphomas with Double or Triple Hit. T-cell NHL were from mature cells, being Angioimmunoblastic T-cell, Enteropatic associated type, Anaplastic large cell lymphomas the most frequent.

Overall the B-cell NHL distribution is similar to that reports in developed areas, but exist substantial difference between other Latin American countries, mainly in the T-cell cases.

Uruguay is a small country with a high incidence of lymphoma, that seem to maintain the subtype distribution in the last 12years, the knowledge about distribution of subtypes is important and useful in order to planification how to improve and distribute the resources to fight against them.

Key words: Lymphoma, Non-Hodgkin, B-cell, T-cell, Nodal, Hodgkin, Uruguay, Latin American

*Patóloga. Diagnóstico SRL. Laboratório de Anatomia Patológica. Montevideo, Uruguay.

**Hematólogo. Hospital Regional de Maldonado. Asistencial Médica de Maldonado, Uruguay.

***Hematóloga. CTMO, SMI, Montevideo. Hospital de Minas. Lavalleja, Uruguay.

#Hematóloga. Centro Asistencial Sindicato Médico CASMU. Montevideo, Uruguay

*#Hematóloga. Hospital de Clínicas, CTMO, SMI. Montevideo, Uruguay.

Hematólogo. Hospital Británico. Montevideo, Asistencial Médica de Maldonado, Uruguay.

Dra. Gabriela Gualco: Feliciano Rodríguez 3153. Montevideo, Uruguay. ggualco@diagnosticosrl.com.uy

Resumo

A distribuição de diferentes tipos e subtipos de linfoma difere em todo o mundo, com variações significativas entre regiões geográficas. Existem poucos dados sistemáticos da América Latina. No Uruguai, o National Cancer Registry, revelou um aumento na incidência de linfomas nos últimos anos.

Entre 487 casos, de linfomas primários, das áreas metropolitana e rural, 394 (81%) foram Linfomas Não-Hodgkin (LNH) e 93 (19%) foram Linfomas de Hodgkin. A idade mediana para LNH foi de 58 anos com relação masculino e feminino 1,2. A maioria dos casos foi de linhagem de células B com apenas 28 pacientes com NHL de células T. O linfoma de Hodgkin clássico predomina no sexo masculino, a idade média global foi de 40 anos (homens 35 anos e mulheres 44 anos). O subtipo mais prevalente foi a Esclerose Nodular (EN). A expressão de EBV foi observada em 15% de EN e 66% de celularidade mista.

LNH de células B mostrou uma idade mediana de 63yo, predominando o sexo masculino. Linfoma difuso de grandes células B-SOE foi o subtipo mais comum (32,7%), com origem no Centro Germinativo em 62,5% dos casos, segundo o algoritmo de Hans. Os casos do tipo centro não germinativo foram observados em pacientes masculinos mais jovens. O segundo subtipo em frequência foi o linfoma folicular (LF), na maioria dos casos grau 1 ou 2, com predomínio do sexo feminino. O linfoma da zona marginal, células do manto e linfomas linfocitáricos representam 7 a 8% cada. Oito casos foram linfomas de células B de alto grau com duplo ou triplo hit. Os LNH de células T eram de células maduras, sendo o LT Angioimunoblástico, do tipo Enteropático, e os linfomas Anaplásicos de grandes células ALH positivos os mais frequentes.

No geral, a distribuição de LNH de células B é similar àquela relatada na OMS, mas existe uma diferença substancial entre outros países da América Latina, principalmente nos casos de células T.

O Uruguai é um pequeno país com alta incidência de linfoma, que parece manter a distribuição do subtipo nos últimos 12 anos, o conhecimento sobre a distribuição de subtipos é importante e útil para planejar como melhorar e distribuir os recursos para combatê-los.

Palavras-chave: Linfoma, Nodal, Células-B, Células-T, Hodgkin, Não Hodgkin, Uruguai, América do sul.

Introducción

Las neoplasias linfoides son muy variadas tanto en su forma de presentación, morfología, características genético/moleculares y comportamiento biológico (1). Es importante conocer la frecuencia de estas entidades en cada país o región, para optimizar los recursos que se le brindan. En Uruguay existe un excelente Registro Nacional de cáncer (2), categoría A, con verificación anatómico patológica de los datos. Este registro presenta datos generales de la incidencia y mortalidad de linfomas separando los grandes grupos Linfoma No Hodgkin (LNH) y Linfoma de Hodgkin (LH), recientemente incluyendo la distribución nodal o extranodal. Para complementar esta información es fundamental conocer la distribución de frecuencia de los diferentes subtipos de linfomas.

La incidencia de linfomas ha variado en los últimos años, por distintas razones, incluso la mejoría en los métodos de diagnóstico (3). En 2005 y 2007 (4, 5) nuestro grupo presentó datos retrospectivos de frecuencias de subtipos, aplicando la clasificación vigente en la época, de la OMS 2001 (6), basada en la clasificación de Kiel, reconocida como el sistema de mayor uso internacional con buena reproduci-

bilidad (1, 6, 7). Hoy contamos con la versión actualizada en 2017 de dicha clasificación, cuyas modificaciones han acompañado los importantes avances del conocimiento en esta área (1).

Los Linfomas no Hodgkin (LNH) varían ampliamente en incidencia y mortalidad en el mundo, con su máxima incidencia en Norte América, Europa, Oceanía y algunos países de África. Las variaciones geográficas pueden estar relacionadas a diferencias demográficas, ambientales entre otros factores. América del sur y central presentan aproximadamente el 7% de la carga de LNH mundial (8). Se reconocen más de 62 tipos y sus variantes en la última clasificación.

Por otro lado, el Linfoma de Hodgkin corresponde a no más del 0,5% de la carga de neoplasias malignas en el mundo (9). Basado en su morfología y el inmunofenotipo de las células tumorales se distinguen 2 grandes grupos, uno mayoritario (95%) que es el linfoma de Hodgkin clásico (LHC) que tiene 4 subtipos y otro mucho menos frecuente que es el predominio linfocitario nodular (LHPLN), cerca de 5% de los casos (1).

El Uruguay tiene el triste privilegio de ser el país con mayor incidencia de LNH, ajustada por edad, sobre todo en hombres y junto con Costa Rica presenta la tasa mayor de mortalidad tanto en hombres como en mujeres (2, 8)

Con el objetivo de evaluar la frecuencia y distribución de los distintos tipos de linfomas y sus subtipos, realizamos un estudio de 487 casos consecutivos de pacientes uruguayos tanto de la capital como del interior del país. Provenientes de servicios públicos y privados de salud. Comparamos nuestros resultados con los datos globales del Registro Nacional de Cáncer, y el resto de los países de Latinoamérica, teniendo en cuenta que en muchos de ellos la información es fragmentada.

Material y Método

Se realizó un análisis descriptivo, retrospectivo, no epidemiológico con el objetivo de conocer la frecuencia de linfomas, de inicio, en adultos, de localización ganglionar y visceral, y analizar la distribución de sus subtipos.

Se recopilaron en forma retrospectiva 487 casos de pacientes adultos (mayores de 18 años). Corresponden a casos consecutivos en un periodo de 5 años (2014-2018) del archivo del laboratorio de Anatomía Patológica Diagnóstico SRL, incluyendo pacientes de esfera mutual y hospitalaria. Fueron excluidos todos los casos con diagnóstico en médula ósea. Para análisis se tomaron básicamente los datos de edad, sexo y topografía de la muestra. Los datos clínicos no fueron homogéneamente obtenidos por lo que no se consideraron.

El estudio incluyó el análisis de las muestras, excéresis de ganglio linfático, biopsias core de GL, bazo, resección de órganos digestivos, lesiones de piel, SNC, entre otras topografías extranodales. El procesamiento fue de rutina. Los cortes fueron coloreados con técnica de Hematoxilina y eosina para evaluación inicial y orientar el panel de marcadores de inmunohistoquímica que forma parte del estudio básico. Dicho panel se escogió entre los siguientes marcadores: ACL (2B11+PD7/26), TdT (EP266), CD20 (L26), CD79a (SP18), CD19 (LECD19), CD3 (LN10), Ki67 (MIB1), CD5 (SP19), CD23 (1B12), CD21 (1R-2), CD10 (56C6), BCL2 (124), BCL1 (SP4), BCL6 (LN22), CD30 (BER-H2), CD15 (SPM119), PAX5 (ZP007), MYC (Y69), MUM1 (EP190), LMP1 (CS-14), HHV8 (13B10), LEF1 (1C31D10), Kappa (KAP-56), Lambda (Lamb-14), CD8 (SP16), CD4 (HTA-GC), CD2 (EP2RC), CD7 (LP15),

CD56 (123C3), CD43 (MT1), CD38 (38CO3), CD138 (B-A38), Granzima B (Pc), TIA1 (Tia), PD1 (NAT-105), BOB1 (SP29), OCT2 (EPr542)

El estudio de Virus de Epstein Barr se realizó también en muchos casos mediante Hibridación in situ con sonda para EBER.

En casos seleccionados se realizaron estudios genéticos y moleculares realizados en otros laboratorios de consulta de mayor complejidad. FISH para rearrreglo de MYC, BCL2, BCL6, mutación MYD88.

Este estudio tiene limitación de ser casos recibidos de diferentes instituciones con distintos métodos de manejo de muestra, tiempo de fijación etc. Si bien el 100% de los casos fue fijado en formalina 10%, no siempre tamponada. Los casos fueron vistos siempre por 2 patólogas y en ocasiones por una tercera (GG, VO, MLM). Casos con dudas diagnósticas fueron enviados a centro de referencia (LQ Tubingen). Se categorizaron los linfomas de acuerdo a la última versión de la clasificación de la OMS (1).

Se realizó un análisis de frecuencia simple, en relación a edad, sexo, tipo histológico. Se realizó comparación de medias de variables mediante test t.

Se compararon los resultados con los datos globales de incidencia de linfomas no Hodgkin y de Linfoma de Hodgkin del Registro Nacional de Cáncer de Uruguay, así como con datos de otros registros de países Latinoamericanos y con datos de Uruguay previamente publicados.

Resultados

De un total de 487 casos, 394 (81%) correspondieron a linfomas No Hodgkin (LNH) y 93 (19%) a Linfomas de Hodgkin (LH), figura 1. La población de casos estudiada incluye pacientes de la esfera pública y de la privada, 68% de casos son provenientes de la capital del país, Montevideo, y 32% de casos del interior del país.

Para LNH la edad media global fue de 58 años. 55% (217) de los casos eran de sexo masculino, con edad media de 55 años y 45% (177) mujeres con edad media de 62 años. Con diferencias significativas en las medias de edad según el sexo, $p < 0.01$. M/F: 1.2

Los LNH, se dividieron en linfomas de línea B, 366 casos (93%) y linfomas de línea T, 28 casos (7%)

Los LNH de línea B, presentaron edad media de 63 años, y se distribuyeron en 196 casos hombres con edad media de 61,9 y 170 casos en mujeres con edad media de 66,1 años, figura 2.

La frecuencia de subtipos de LNH B se muestra en la figura 3. El subtipo que demostró mayor frecuencia, fue el Linfoma Difuso de Grandes células B (DLBCL), 120 casos, 32,7%. La distribución por sexo mostró que 73 eran hombres y 47 mujeres (M/F: 1.6). La edad media fue de 69,5 años para mujeres y 63 años para hombres, $p < 0.01$. Intervalo etario fue de 18 a 95 años (20-95 mujeres y 18-90 hombres).

Los 104 casos catalogados como DLBCL-NOS, aplicando el algoritmo de Hans (10), se dividieron en 65 casos (62,5%) de tipo centro germinativo B (DLBCL-GCB). 39 casos (37,5%) se definieron como No Centro Germinativo B o tipo ABC. En esos subgrupos la relación M/F: 1.5 para GCB y 1.4 para NCGB, figura 4. La edad media para cada subgrupo se muestra en la tabla 2.

El estudio de inmunohistoquímica para MYC se realiza de rutina en todos los casos solo desde 2017, se han identificado 9 casos positivos de 34 casos realizados incluyendo un DLBCL de SNC y un Linfoma Plasmablastico.

Otros casos de DLBCL correspondieron a variantes como linfoma primario mediastinal (n=4), linfoma primario de sistema Nervioso central (n=2), linfoma Plasmablastico (n=1), linfoma asociado a EBV (n=1), linfoma Leg- type (n=1), Síndrome de Richter (n=2). Hubieron casos que, por falta de material suficiente o resultado no concluyente de la inmunohistoquímica no pudieron ser subtipificados (n=5).

Entre los 104 casos DLBCL-NOS, 5 casos fueron doble expresores con positividad por inmunohistoquímica para BCL2>50% y MYC>40%, correspondieron a 4,8% de los DLBCL-NOS. 4 hombres y 1 mujer con edad media de 65 años. Ninguno de ellos presento rearrreglo molecular en BCL2 ni BCL6. Eran 4 de tipo NGCB y uno de tipo GCB.

En 10 casos de DLBCL de tipo GCB se reconoció remanente de linfoma folicular, considerándose la posibilidad de una transformación. No se realizó estudio de clonalidad, (IgH) en los componentes FL y difuso para confirmar esa hipótesis.

La segunda categoría en frecuencia dentro de los linfomas B correspondió a Linfoma Folicular, 116 casos (31,6%). La mayoría, 85 casos (73%), de bajo grado (grado 1 - 2); 29 casos grado 3, siendo 13 de ellos grado 3b. Dos casos se consideraron linfoma folicular in situ. La edad media de LF fue de 62 años, sin diferencia para los sexos, predominó significativamente el sexo femenino, M/F: 0.7.

Los casos de Linfoma Folicular 3b correspondieron a 8 hombres y 5 mujeres, con edades medias de 61,2 y 64 años respectivamente.

La frecuencia de Linfoma de Zona Marginal (28 casos) y Linfoma de Células del Manto (LCM), 27 casos, fue similar (8% respectivamente). La mayor parte de los LCM eran de tipo clásico, con edad media de 67,6 años.

Los MZL fueron 28 casos, 22 extranodales la mayoría de localización gástrica, glándula lacrimal, intestino, 2 casos de Linfoma de Zona Marginal Esofágico. Edad media fue de 64,6 años. LL/LLC de presentación nodal fueron 26 casos con edad media de 65,6 años.

Morfológicamente 8 casos reunían características de linfoma de alto grado de células B (HGBCL) de la clasificación de OMS 2017 (1), antes conocidos como linfomas inclasificables (BCLU), 7 de ellos pudieron ser catalogados por FISH como Doble/Triple Hit (MYC/BCL2 en 5 casos, MYC/BCL6 en 1 caso y otro caso resulto Triple Hit, por demostrar rearrreglos en MYC, BCL2 y BCL6. Solo un caso persistió con diagnóstico de HGBCL-NOS, debido a su morfología con ausencia de rearrreglos. Cabe destacar que los rearrreglos no fueron realizados en todos los DLBCL por razones de costo. Pero en 2 casos catalogados como DLBCL GCB, de 16 estudiados con FISH, se observó rearrreglo doble, esos casos pasaron a ser renombrados como HGBCL-DH.

De los 28 linfomas de células T, 27 correspondieron a linfomas de células T maduras (96%). Entre los subgrupos se destaca la mayor frecuencia del tipo Angioinmunoblastico (AITL) (39%). Seguido por el linfoma T asociado a enteropatía (LTAE) con 21% de los casos. Los Linfomas de Grandes Células Anaplásicas-ALK positivos (ALCL-ALK+) representaron 11%, mientras que los ALK-negativos el 7% de los casos. Fueron aislados los casos catalogados como T periféricos

NOS y como T-NK de tipo nasal. Se observó un caso de Linfoma Linfoblástico T.

Los 93 casos de Linfomas de Hodgkin, en su gran mayoría eran de tipo Clásico (CHL 98%), 85 casos pudieron ser clasificados en alguno de los 4 subtipos, y 8 casos fueron catalogados solo como Hodgkin clásico, por tratarse de material biopsico pequeño o con artefactos que perjudicaban su evaluación.

De los 4 subtipos, el más frecuente fue esclerosis nodular (77 casos). Otros 2 casos correspondieron a Linfoma de Hodgkin de tipo Predominio linfocitario nodular. La edad media de los pacientes con LH es 40 años y la distribución por sexo para los LHC fue 52% (n=48) hombres, con edad media de 35,3 años y 48% (n=43) mujeres, con edad media de 44 años, figura 5.

Para los casos de CHL esclerosis nodular la edad media de los hombres fue 35 años y 44 años para las mujeres. Relación M/F:1.1.

Positividad para EBV se observó en 15% de los casos de EN y 66% de las CM.

Discusión

El Registro Nacional de Cáncer de Uruguay que opera en la Comisión Honoraria de Lucha Contra el Cáncer, es un registro considerado categoría A. Los datos de incidencia y mortalidad publicados se refieren fundamentalmente a los dos grandes grupos de Linfomas, No Hodgkin y de Hodgkin (2). La frecuencia global de linfomas obtenida es comparable a la publicada previamente y algo mayor la frecuencia de LNH respecto a datos del SEER (3) y utilizada en la actualización de Clasificación de OMS 2017 (1), 70% y 30% para LNH y LH respectivamente.

Comparado con cifras de 2007 en Uruguay (5) la frecuencia de LH aumentó de 17, 8% a 19%, de forma no significativa, con un discreto aumento también de la edad media de presentación de 37,7 a 40 años. Incluso aumentó en la media para hombres de 31 a 35 años y disminución para mujeres de 45,5 a 44 años. Se mantiene una relación M/F 1.2. Cuando se analiza la distribución de frecuencia por edad se observa que se mantiene pico bimodal en los hombres y se esboza un tercer pico en las mujeres, hecho que ya ha sido observado en otras regiones (11).

El linfoma de Hodgkin clásico fue netamente predominante (98%) y el subtipo Esclerosis nodular aumentó francamente a 84% de los casos, respecto a nuestra casuística anterior (4, 5), mientras que la celularidad mixta disminuyó al 4%. Esto podría ser explicado por una aplicación mas rigurosa de los criterios diagnósticos o por un cambio real en la frecuencia. La distribución global de los tipos de linfomas B se mantiene estable respecto a nuestro estudio anterior (5) y similar a lo publicado en la OMS (1).

Con respecto a los LNH se mantiene el DLBCL como el tipo más frecuente, observándose una distribución según COO que se considera hoy una información que forma parte del diagnóstico, de 62,5% para GCB y 37,5 % para NGCB (10, 12, 13, 14).

Se agrega en la última clasificación una tipificación mas precisa para aquellos linfomas con características intermedias entre DLBCL y BL (1, 15, 16, 17), respecto a esto en 2 de nuestros casos clasificados por morfología e inmunohistoquímica como linfomas difusos de grandes células, se demostró rearreglo molecular en genes BCL2 y MYC, por lo

que cambian de categoría diagnóstica a Linfomas B de Alto Grado Doble Hit. Esto destaca la importancia de la complementación con estudios moleculares para definir en forma precisa el diagnóstico de este pequeño pero importante subgrupo.

Con respecto al linfoma folicular, si bien se mantiene en segundo lugar en frecuencia hubo un cambio respecto a la distribución por sexo respecto a nuestro anterior estudio, con 57,3% de pacientes de sexo femenino, esto es similar a lo publicado en otros estudios (1, 12).

La tasa de incidencia ajustada por edad (TA) para LNH presentada en la última versión del registro nacional de cáncer de Uruguay y CHLCC (2) fue de 11.04 para hombres y 7.08 para mujeres, reconociendo un aumento respecto a las cifras anteriores.

Cuando se compara con otros registros latinoamericanos de datos de tasa ajustada por edad cada 100000 hab, según sexo en distintos registros latinoamericanos (algunos poblacionales, otros nacionales), se observan diferencias importantes entre los mismos, mostrando una incidencia global similar entre Uruguay y Perú. Cuando se analiza la bibliografía de los subtipos entre esos países, la distribución es diferente, si bien los linfomas B son mayoría en ambos, la cantidad de linfomas T en Perú es bastante mayor (8, 11). Uruguay coincide con cifras internacionales (América del Norte y Europa), con neto predominio de linfomas de células B. Cuando se compara con las frecuencias de subtipos de linfomas de células B, la distribución es similar a la observada en poblaciones occidentales. Lo que coincide con la inmigración predominantemente europea que es la base de la población adulta actual.

Los linfomas de células T ganglionares cambiaron la distribución respecto al estudio anterior, siendo el Linfoma Angioinmunoblastico de células T el que presentó mayor frecuencia, esto acompaña la tendencia actual observada en países europeos, a diferencia de otros países de América Latina donde se reconoce mayor frecuencia de linfomas de Tipo Nasal de células NK y linfomas T sin otra especificación (1, 18,19, 20, 21).

Los linfomas de Hodgkin muestran cifras estables a lo largo de estos años, así como en la comparación entre la incidencia en Uruguay y otros países de Latinoamérica. Persiste el pico bimodal en relación a la edad de debut, uno cerca de los 33 años y otro en la sexta década (1, 5).

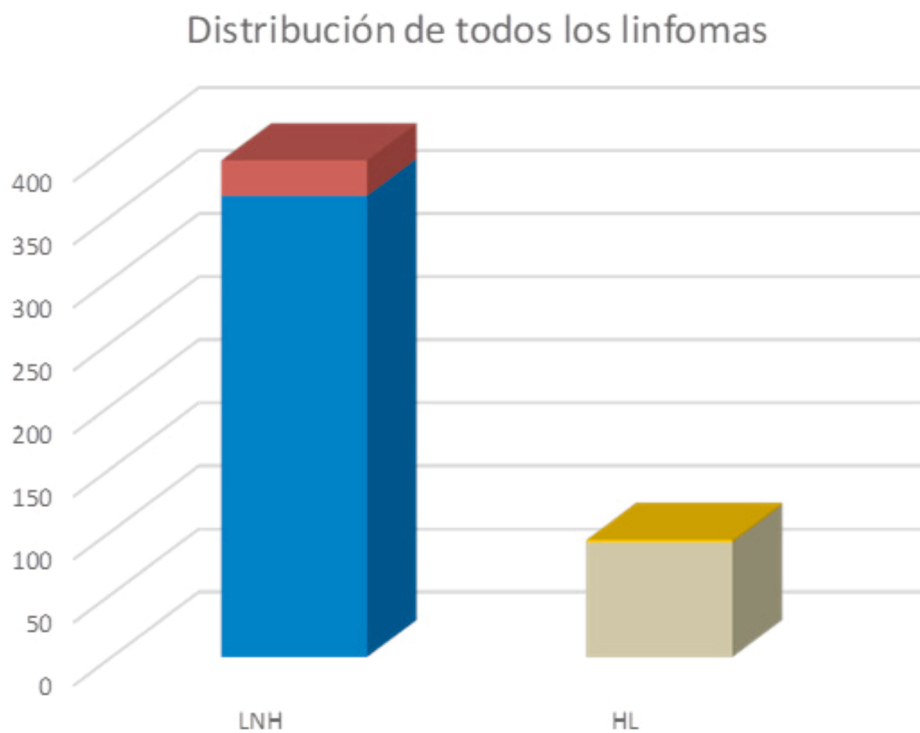
Consideramos importante conocer la subdivisión de estos grandes grupos de neoplasias, ya que es cada vez más evidente que son entidades muy heterogéneas tanto del punto de vista clínico, fenotípico, genético, molecular, en su asociación a agentes infecciosos y fundamentalmente en las terapias adecuadas.

Agradecimientos:

A la Dra. Leticia Quintanilla, Institute of Pathology, University Hospital & Comprehensive Cancer Center University of Tübingen, Alemania, por su estímulo constante y su gran ayuda en las interconsultas de casos desafiante y realización de estudios moleculares accesorios.

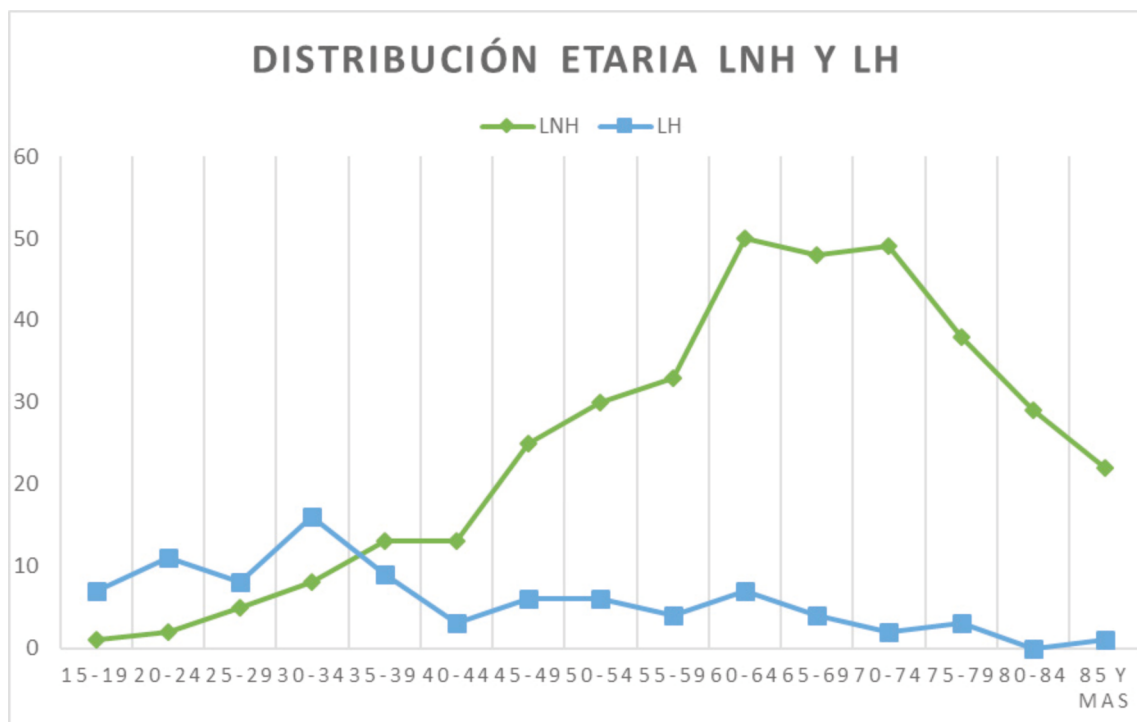
A la Dra. Carmen Lome, Instituto Nacional de Cancerología, CDMX México, por su incentivo para presentar este trabajo en forma oral en el II Congreso Latinoamericano de Hematopatología, Bogotá, Colombia, Mayo 2019.

Figura 1: Distribución de todos los linfomas. LNH: Linfoma no Hodgkin; HL: Linfoma de Hodgkin.



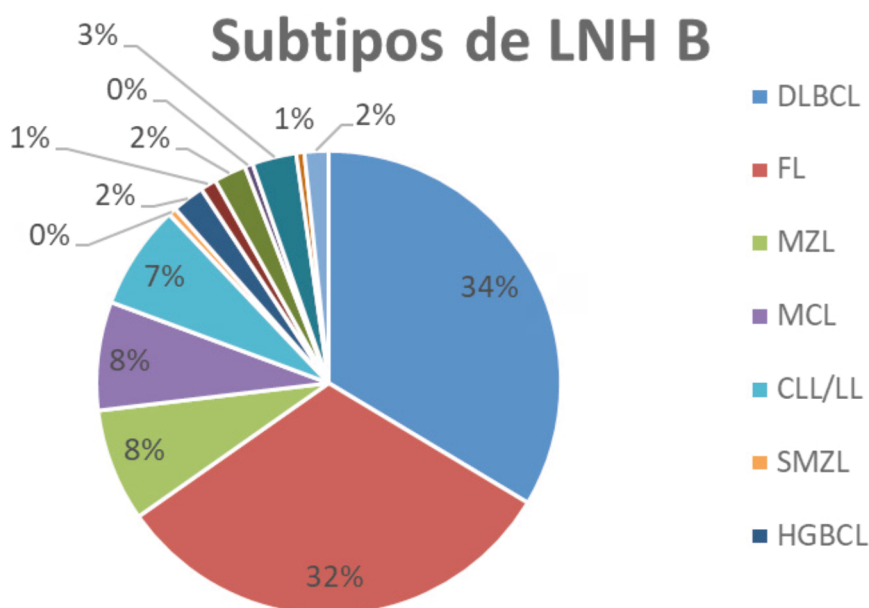
Azul: LNH de línea B; Rojo: LNH de línea T; Amarillo: HL clásico; Ocre: HL predominio linfocítico nodular

Figura 2: Comparación de frecuencia según franja etaria para los grupos de LNH y LH.



Se observa curva ascendente hacia la séptima década para los LNH y un pico bimodal para Linfoma Hodgkin, entre los 25 a 35 años y 55 a 65 años.

Figura 3: Distribución de los subtipos de linfomas no Hodgkin de células B



DLBCL: Linfoma difuso de grandes células B; FL: Linfoma Folicular; MZL: Linfoma de la Zona Marginal; MCL: Linfoma de células del Manto; CLL/LL: Linfoma Linfocítico/Leucemia linfoide crónica; SMZL: Linfoma de Zona Marginal esplénico; HGBCL: Linfoma de alto grado de células B.

Figura 4. DLBCL NOS es el subtipo más frecuente de LNHB. Se muestra su distribución según células de origen (COO) usando algoritmo de Hans. CGB: tipo centro germinativo; NCGB (o ABC): tipo no centro germinativo o activado. En el total de casos y separado por sexo.

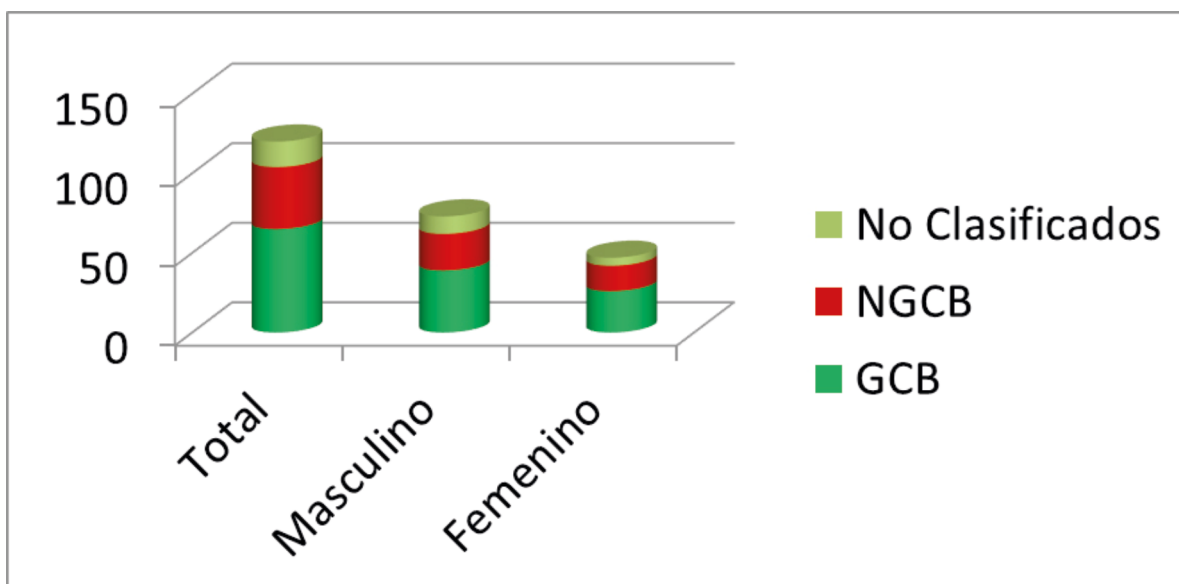
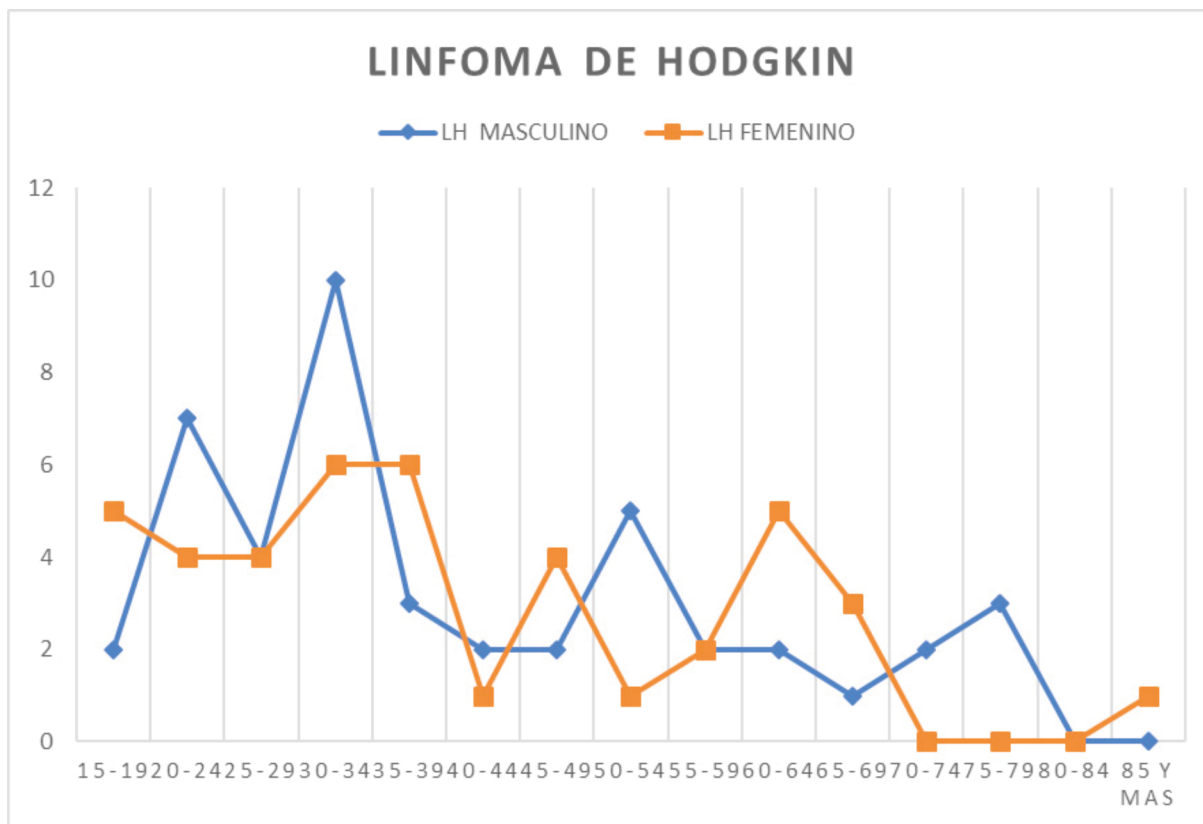


Figura 5: Distribución de linfoma de Hodgkin por sexo según franjas etarias



Referencias

1. Swerdlow S, Campo e, Harris N, Jaffe ES, Pileri SA, Stein H, Thiele J. Eds. WHO classification of tumours of hematopoietic and lymphoid tissue. Revised 4th edition, IARC Press 2017.
2. Barrios E, Garau, M, Alonso R, Musetti C. Atlas de la incidencia de cáncer en Uruguay. 2007-2011, Montevideo: CHLCC, 2014.117 p.
3. Howlader N, Noone AM, Krapcho M, Miller D, Brest A, Yu M, Ruhl J, Tatalovich Z, Mariotto A, Lewis DR, Chen HS, Feuer EJ, Cronin KA (eds). SEER Cancer Statistics Review, 1975-2016, National Cancer Institute. Bethesda, MD, Disponible en: https://seer.cancer.gov/csr/1975_2016/ Fecha de consulta: setiembre 2019.
4. Gualco G, Ardao G, Costa V, Martínez L. Reclasificación de los linfomas, diagnosticados en un período de 12 años en el Hospital Militar, utilizando la clasificación de la OMS 2001. Arch. Med. Interna. 2005; 27(1): 1-6.
5. Gualco G, Ortega V, Musto, M, Ardao G. Análisis de 511 casos linfomas en Uruguay / Analysis of 511 cases of lymphoma in Uruguay. Arch. Med. Interna, 2007; 29(2/3): 37-41.
6. Jaffe ES, Harris NL, Stein H, Vardiman JW Ed. Tumours of haematopoietic and lymphoid tissues. WHO classification of tumours. vol 3. IARC, 2001.
7. Swerdlow S, Campo e, Harris N, Jaffe ES, Pileri SA, Stein H, et al. eds. WHO classification of tumours of haematopoietic and lymphoid tissues. IARC, 2008.
8. Diumenjo MC, Abriata G, Forman D, Sierra MS. The burden of non-Hodgkin lymphoma in Central and South America. Cancer Epidemiol. 2016;44 Suppl 1:S168-S177.
9. Kusminsky G, Abriata G, Forman D, Sierra MS. Hodgkin lymphoma burden in Central and South America. Cancer Epidemiol. 2016; 44 Suppl 1:S158-S167.
10. Hans CP, Weisenburger DD, Greiner TC, Gascoyne RD, Delabie J, Ott G, et al. Confirmation of the molecular classification of diffuse large B-cell lymphoma by immunohistochemistry using a tissue microarray. Blood 2004, 103:275-282.
11. Laurini JA, Perry AM, Boilesen E, Diebold J, MacLennan KA, Müller-Hermelink HK, et al. Classification of non-Hodgkin lymphoma in Central and South America: a review of 1028 cases. Blood. 2012, 6;120(24):4795-801.
12. Jiang M, Bannani NN, Feldman AL. Lymphoma classification update: B-cell non-Hodgkin lymphomas. Expert Rev Hematol. 2017;10(5):405-415.
13. Li S, Young K, Medeiros LJ. Diffuse large B-cell lymphoma. Pathology 2018, 50(1): 74-87.
14. Gualco G, Bacchi LM, Domeny-Duarte P, Natkunam Y, Bacchi CE. The contribution of HGAL/GCET2 in immunohistological algorithms: a comparative study in 424 cases of nodal diffuse large B-cell lymphoma. Mod Pathol. 2012 ;25(11):1439-45.
15. Bürgesser MV, Gualco G, Diller A, Natkunam Y, Bacchi CE. Clinicopathological features of aggressive B-cell lymphomas including B-cell lymphoma, unclassifiable, with features intermediate between diffuse large B-cell and Burkitt lymphomas: a study of 44 patients from Argentina. Ann Diagn Pathol. 2013;17(3):250-5.
16. Queiroga E, Gualco G, Weiss L, Dittmer D, Araujo I, Klumb C, et al. Burkitt lymphoma in Brazil is characterized by geographically distinct clinicopathologic features. Am J Clin Pathol. 2008; 130(6): 946-56.
17. Liu Y, Barta SK. Diffuse large B-cell lymphoma: 2019 update on diagnosis, risk stratification, and treatment. Am J Hematol 2019; 94:604-16.
18. Jiang M, Bannani NN, Feldman AL. Lymphoma classification update: T-cell lymphomas, Hodgkin lymphomas, and histiocytic/dendritic cell neoplasms. Expert Rev Hematol. 2017;10(3):239-49.
19. Bellei M, Chiattoni CS, Luminari S, Pesce EA, Cabrera ME, de Souza CA et al. T-cell lymphomas in South America and Europe. Rev Bras Hematol Hemoter. 2012;34(1):42-7.
20. Luchtel RA, Zimmermann MT, Hu G, Dasari S, Jiang, M, Oishi, et al. Recurrent MSCE1 16K mutations in ALK-negative anaplastic large cell lymphoma. Blood, 2019 Jun 27; 133(26): 2776 - 2789. doi.org/10.1182/blood.2019000626
21. Gualco G, Domeny-Duarte P, Chioato L, Barber G, Natkunam Y, Bacchi CE. Clinicopathologic and molecular features of 122 Brazilian cases of nodal and extranodal NK/T-cell lymphoma, nasal type, with EBV subtyping analysis. Am J Surg Pathol. 2011;35(8):1195-203.

Cuidados paliativos

Actualización 2019

Unidad de Cuidados Paliativos del Hospital de Clínicas y Servicio de Oncología Clínica
Silvina Malvasio, Natalia Bernardi, Mariana Díaz Parga, Karen Mareco, Valeria Blanco, Ana García Perez,
Mariana Capote, Patricia Apud, Jannet Trindade

Estas pautas son producto del trabajo realizado en conjunto entre el Servicio de Oncología Clínica y la Unidad Docente Asistencial de Cuidados Paliativos del Hospital de Clínicas. La presentación y difusión de las mismas tiene como objetivo contribuir al abordaje de los pacientes durante el transcurso de su enfermedad oncológica desde etapas precoces garantizando adecuado control de síntomas y apoyo emocional, así como también ayudar a la adecuada toma de decisiones en pacientes en situación de últimos días.

CONTENIDO

- Introducción
- Complejidad en Cuidados paliativos
- Dolor
- Vías de acceso de la medicación
- Control de síntomas digestivos
- Control de síntomas respiratorios
- Control de síntomas neuro-psiquiátricos
- Sedación paliativa
- Comunicación de malas noticias. Duelo

INTRODUCCIÓN

Dra. Silvina Malvasio, Dra. Natalia Bernardi

El cáncer es la 2ª causa de muerte en nuestro país. El 25% de nuestra población fallece por cáncer y se calcula que aproximadamente el 60-70% de los pacientes oncológicos pasará por una fase de enfermedad terminal.

Se definen los Cuidados Paliativos (CP) como la atención activa, global e integral de las personas y sus familias que padecen una enfermedad avanzada, progresiva e incurable, con pronóstico de vida limitado, con síntomas múltiples, intensos y cambiantes que provocan gran impacto emocional en el paciente, su familia y el propio equipo asistencial.

Desde hace varios años se impulsa el trabajo conjunto entre los equipos de CP y otras especialidades, asistiendo precozmente al paciente, colaborando en el control de síntomas mientras se realiza el tratamiento y haciendo un abordaje integral desde el comienzo de la enfermedad. La intensidad y presencia de los CP dependerá de las necesidades del paciente; es posible que al inicio sea necesario un exhaustivo control de síntomas y luego de lograrlo y mientras el paciente se realiza tratamientos específicos, los equipos de CP pueden tener menos presencia, aunque su participación durante los tratamientos de quimioterapia y radioterapia mejoran la calidad de vida del paciente.

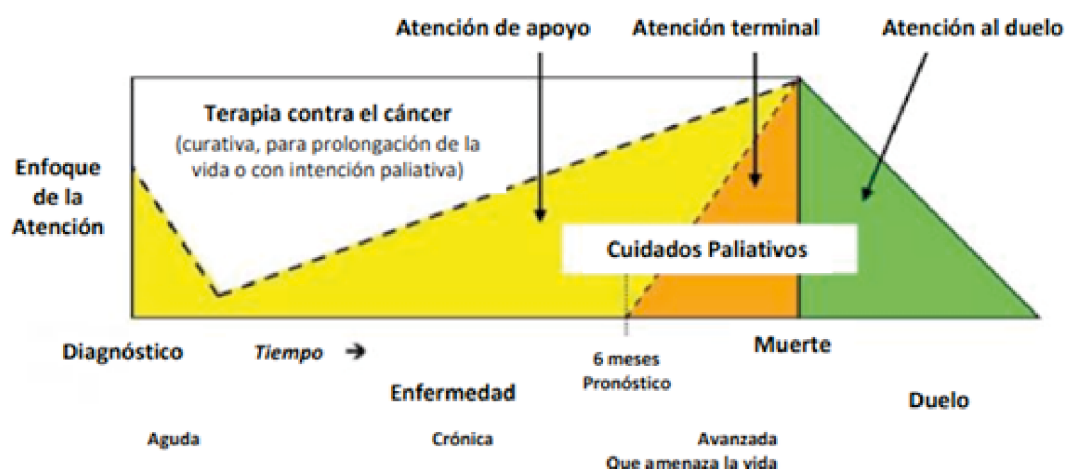


Fig.2. Modelo integral de atención paliativa y oncológica conjunta que ilustra la integración de la atención paliativa desde el momento en que se diagnostica el cáncer. Del Instituto Nacional del Cáncer, [www.cancer.gov](http://www.cancer.gov/resources-for/hp/education/epeco/selfstudy/plenary-2) (Plenaria 2—modelos de atención integral). Disponible en: <http://www.cancer.gov/resources-for/hp/education/epeco/selfstudy/plenary-2>. Descargada el 30 de agosto de 2016). Lefkowitz. Palliative Care in Obstetrics and Gynecology. Obstet Gynecol 2016.

Varios trabajos publicados mostraron el beneficio de los Cuidados Paliativos (CP) tempranos mejorando calidad de vida, estado de ánimo, carga de síntomas y la conciencia pronóstica, 2 de ellos mostraron diferencia significativa en Sobrevida (SV) respecto al inicio tardío de CP (J.Clin Oncol. 2015 May 1;33(13):1438-45, N Engl J Med. 2010 Aug 19;363(8):733-42).

Un metaanálisis reciente, (diseñado para valorar el impacto de CP tempranos en pacientes oncológicos tratados por equipos especializados en CP en forma ambulatoria) incluyó 8 estudios N: 2,092; de éstos solamente tres estudios presentaban datos de SV. Dicho metaanálisis concluye que los CP tempranos en los pacientes con cáncer avanzado aumentaron la supervivencia mediana respecto a los cuidados habituales (SVM 14,55 meses vs 9.9 meses, $p=0.0026$). Estos hallazgos podrían contribuir a desmitificar los CP frente a los pacientes, familias, médicos y a prestadores de salud entendiendo que los CP pueden reducir el sufrimiento sin comprometer la SV (Ann Behav Med. 2019 Jun 4;53(7):674-685).

NIVELES DE COMPLEJIDAD EN CUIDADOS PALIATIVOS

Dra. Silvina Malvasio

Se estima que la proporción de pacientes que requerirán ser atendidos por recursos avanzados/específicos de CP, organizados en Unidades de CP con equipos de soporte hospitalario y domiciliario, con competencias que respondan a formación avanzada en CP, es del 60-65% del total de los pacientes en situación de enfermedad avanzada e incurable, por presencia de mayor nivel de complejidad. El porcentaje restante es de menor complejidad, pudiendo ser atendido por recursos convencionales (atención primaria y médico tratante con formación básica en CP).

La complejidad en CP es un concepto multifactorial que depende de un conjunto de elementos relacionados entre sí, sin una definición unánime en la literatura. Es por esto que el Plan Andaluz de Cuidados Paliativos ha desarrollado y validado una herramienta diagnóstica y clasificatoria de situaciones o elementos de complejidad susceptibles de aparecer en pacientes en situación terminal, que es IDC-Pal (instrumento diagnóstico de la complejidad en cuidados paliativos).

Esta herramienta se compone de 36 elementos que se agrupan en 5 categorías: según sean requerimientos del paciente (antecedentes, situación clínica, situación psico-emocional; de la familia y su entorno, de los profesionales/equipo, las intervenciones terapéuticas y de la organización sanitaria (recursos) (<http://www.juntadeandalucia.es/salud/IDCPal>).

De esta manera el uso de IDC-Pal permite identificar tres situaciones:

- No compleja: No hay elementos de complejidad ni de alta complejidad presentes. No requiriendo la intervención de recursos avanzados/específicos de cuidados paliativos.
- Compleja: Hay, al menos, un elemento de complejidad presente. Quedando la intervención a criterio del médico responsable.

- Altamente compleja: Hay al menos un elemento de alta complejidad presente, requiriendo la intervención de recursos avanzados/específicos de CP.

DOLOR

Dra. Natalia Bernardi, Dra. Karen Mareco

El dolor es uno de los síntomas más frecuentes de los pacientes con cáncer con gran impacto negativo sobre el estado funcional y la calidad de vida.

Puede derivar del propio cáncer, pero también de los tratamientos instituidos y de otros procesos intercurrentes que el paciente presente en el curso de su enfermedad, por lo cual es fundamental realizar una buena evaluación del dolor con adecuada anamnesis y examen físico completo que nos permita orientarnos al tipo de dolor y etiología.

Se deberá considerar paraclínica básica como función renal y hepática en vistas al uso de fármacos sin retrasar el inicio de las primeras medidas terapéuticas.

TIPOS DE DOLOR

A. Según su duración

Según la IASP existe una división temporal entre el dolor agudo y crónico, en menor o mayor a 90 días respectivamente. Sin embargo, tiene mayor relevancia las características del dolor a la hora de clasificarlo en agudo o crónico.

A-1) Agudo: Limitado en el tiempo, duración menos de 90 días. Es una experiencia desagradable en respuesta a un estímulo tisular nocivo y con valor biológico adaptativo. Responde a tratamiento de la causa desencadenante y con el tratamiento farmacológico adecuado en el 95% de los casos.

A-2) Crónico: Persiste más de 3 meses. Excede temporalmente la duración del estímulo y puede aún estar presente en ausencia de una causa identificable, es en sí mismo la enfermedad. Se podría decir que ha perdido su valor biológico adaptativo. Puede ser ilimitado en su duración, se acompaña de componentes psicológicos como insomnio, depresión y anorexia.

B. Según su patogenia

B-1) Nociceptivo: Este tipo de dolor es el más frecuente y se divide en somático y visceral de acuerdo a su localización:

B1-1) Somático: Se produce por la excitación anormal de nociceptores somáticos superficiales o profundos (piel, musculoesquelético y partes blandas). Es un dolor sordo, mecánico que aumenta con los movimientos. Ej: dolor óseo producido por metástasis óseas o infiltración cutánea por un tumor.

B1-2) Visceral: Se produce por la excitación anormal de nociceptores viscerales. Este dolor es de localización inespecífica, es continuo y profundo. Puede irradiarse a zonas alejadas al lugar donde se originó. Frecuentemente se acompaña de síntomas neurovegetativos. Ej: dolores de tipo cólico, metástasis hepáticas y cáncer pancreático.

B-2) Neuropático: Está producido por estímulo directo del

sistema nervioso central o por lesión de vías nerviosas periféricas. Se describe como punzante, quemante, acompañado de parestesias y disestesias, hiperalgesia, hiperestesia y alodinia. Ej: plexopatía braquial o lumbo-sacra post-irradiación, la neuropatía periférica post-quimioterapia y/o post-radioterapia y la compresión medular.

Estos tipos de dolor pueden ocurrir solos o combinados (mixto) en el mismo paciente.

C. Según el curso

C-1) Continuo: Persistente a lo largo del día y no desaparece.

C-2) Irruptivo: El dolor irruptivo oncológico (DIO) se define como la exacerbación aguda del dolor de rápida aparición en segundos o minutos, corta duración y de moderada a elevada intensidad en un paciente con dolor basal estabilizado y controlado con opioides.

Se clasifica como:

a-Incidental (se reconoce un desencadenante).

b-Idiopático (aparece sin causa desencadenante conocida).

El Dolor por fallo de final de dosis (dolor de fin de dosis), hace referencia al que aparece antes de la siguiente dosis de un analgésico indicado de forma regular para el control del dolor basal. Se considera vinculado a un inadecuado control del dolor crónico, por lo que no se considera un DIO, y se aconseja excluirlo de la clasificación del mismo. (Rev. Soc.Esp.Dolor 2013;20(2):61-68)

D. Según la intensidad

La escala más utilizada es la escala visual analógica (EVA), esta se presenta en una línea en la que aparece en un extremo la ausencia de dolor (0) y en el otro extremo el peor dolor posible (10). Se le pide al paciente que marque la intensidad del dolor en la línea.

- Leve: 1-3.
- Moderado: 4-6.
- Severo: 7-10.

PRINCIPIOS DE LA ANALGESIA

Se utilizan las Pautas de OMS publicadas en 1984

- "Por vía oral"
- "Reloj en mano"
- "Escalera analgésica"
- "Administración según el sujeto"
- "Atención a los detalles"

Siempre que sea posible debe utilizarse la vía oral, favorece la autonomía de los pacientes y minimiza efectos secundarios.

El dolor por cáncer exige ser aliviado de forma permanente; por lo tanto, la analgesia debe ser empleada de forma regular, de acuerdo a la escalera analgésica de la OMS.

El objetivo es encontrar la dosis adecuada del analgésico necesaria para cada enfermo utilizando titulación de opioides.

La dosis siguiente debe ser administrada de acuerdo a la vida media del analgésico indicado considerando comorbilidades que obliguen a ajustar intervalo de dosis como la insuficiencia renal. Nunca se debe calmar a demanda. La prescripción reglada evita la aparición del dolor, al paciente la responsabilidad de pedirlo y al personal de enfermería la responsabilidad de administrarlo según criterio personal. Deben pautarse siempre dosis de rescate o dosis extra, correspondiendo al 10% de la dosis diaria del mismo fármaco indicado de forma reglada.

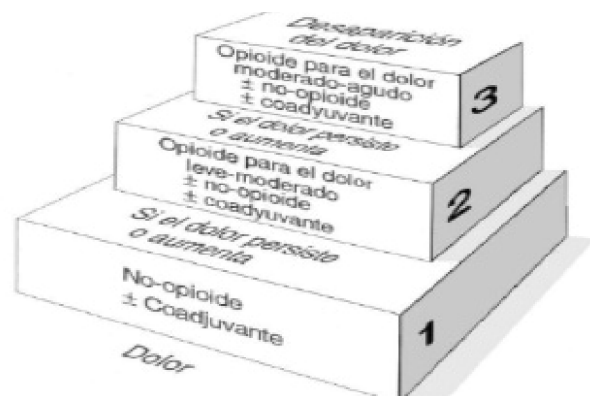
Deben considerarse siempre los efectos secundarios de los fármacos a utilizar (náuseas, vómitos, constipación, irritación gastroduodenal, etc) previniéndolos para garantizar adherencia al tratamiento.

El dolor crónico "depende del sujeto" por lo que la estrategia analgésica que utilizaremos para cada paciente será individualizada, teniendo en cuenta múltiples factores como el tipo de dolor, exposición previa a los opioides, edad del paciente, comorbilidades, impacto funcional y emocional etc.

Por último, deben tenerse en cuenta siempre las preferencias del paciente, las creencias, los mitos y las experiencias previas con el uso de algunos fármacos.

En la escalera analgésica de la OMS, los peldaños ilustran el proceso de selección de un fármaco específico en función de la intensidad del mismo. En cada peldaño de la escalera el analgésico puede combinarse con un coadyuvante, fármacos que pueden no ser principalmente analgésicos en sus mecanismos de acción pero que presentan efectos analgésicos en ciertos tipos de dolor.

La escalera analgésica de la OMS modificada por el Prof. Gómez Sancho propone agregar una barandilla o pasamanos, donde están contemplados los aspectos de soporte emocional, atención a la familia y comunicación como aspectos centrales para el control del dolor en los pacientes en atención paliativa.



Escalera analgésica de tres peldaños

Tabla de fármacos analgésicos de utilización en nuestro medio

FARMACOS	Escalón 1	Escalón 2	Escalón 3
Dipirona (NO AINE) Administración: v/o; i/v Dosis: 500 mg cada 6 hs. Max. 3000 mg/día	x	X	X
Paracetamol (NO AINE) Administración: v/o Dosis: 500-1000 mg c/6hs	x	X	X
Tramadol Administración: v/o (gotas/comprimidos); i/v; sc Dosis: 50-100 mg c/6 hs. Dosis máxima 400 mg/día		X	
Codeína Administración: v/o Dosis: 30-60 mg c/4 hs		X	
Morfina Administración: v/o (comprimidos/solución); i/v, sc Dosis: Inicio: 5-10 mg c/4hs. Dosis máx. según tolerancia.			X
Fentanilo Administración: (TD) o parenteral Dosis TD de inicio: 12.5 -25 mcg/h cada 72 hs. Dosis máxima según tolerancia			X
Metadona Administración: v/o, parenteral Dosis de inicio: 2.5 - 5mg/8-12 hs			X
Coadyuvantes	X	X	X
Terapias intervencionistas			X

ANALGÉSICOS NO OPIOIDES

Si bien los antiinflamatorios no esteroideos (AINE) son el prototipo del grupo del primer escalón de la escalera analgésica, no son de elección en el tratamiento del dolor crónico por cáncer por sus efectos secundarios (Trastornos digestivos: Epigastralgia, náuseas-vómitos, gastritis erosiva, úlcera gástrico-duodenal, hemorragia digestiva, trastornos hematológicos, y nefrotoxicidad)

El paracetamol en sentido estricto no es un AINE, ya que no posee actividad antiinflamatoria. Es el analgésico de elección del primer escalón para el dolor crónico por su nula nefrotoxicidad y gastrolesividad. La dosis analgésica correcta es de 1g c/8 hs, dosis máximas de 4 g/día.

ANALGÉSICOS OPIOIDES

Ejercen su efecto a través de los receptores opioides, mu, delta y kappa y OR, ampliamente distribuidos en el organismo, fundamentalmente a nivel del Sistema Nervioso Cen-

tral y Periférico, pero también en otras estructuras como aparato digestivo, sistema inmune y células cromafines, lo que explica los efectos adversos de los opioides.

Cuando se produce la unión del agonista opioide al receptor se produce una cascada de procesos bioquímicos intracelulares, cuyo efecto final es la disminución de la actividad neuronal-espontánea y al estímulo- de las vías nociceptivas. Actúan también sobre receptores de la corteza cerebral y del sistema límbico, disminuyendo la integración de la información nociceptiva y alterando la incorporación de los procesos afectivos en la sensación y percepción del dolor. Sus efectos adversos más frecuentes se dividen en transitorios y permanentes e incluyen: náuseas, vómitos, somnolencia; estos revierten en 48-72 horas por desarrollo de tolerancia a los mismos, y pueden reaparecer con el aumento de dosis. Dentro de los efectos adversos permanentes se encuentra el estreñimiento, siendo el efecto adverso más frecuente de los analgésicos opioides. No se desarrolla tolerancia por lo cual su prevención y tratamiento debe ser

concomitante al iniciar el uso de opioides y constante a lo largo del tratamiento.

En situaciones particulares, puede presentarse el llamado síndrome de neurotoxicidad inducida por opioides (NTIO), con mioclonias, confusión y grados variables de depresión de conciencia. El tratamiento para las formas leves es la reducción de dosis del opioide o la estrategia de Rotación de opioides. Este cuadro puede llegar a ser grave y presentarse con bradipnea e hipoxemia por depresión del centro respiratorio. Esto es excepcional realizando una adecuada titulación de opioides y a las dosis empleadas habitualmente. Los factores de riesgo más importantes para el desarrollo de NTIO son la instalación o peoría de insuficiencia renal y la presencia de deshidratación. En casos de neurotoxicidad grave con presencia de bradipnea severa (menor a 10 respiraciones por minuto) e insuficiencia respiratoria está indicada la administración de naloxona, antagonista opioide que revierte de forma transitoria e inmediata el cuadro. Esta debe ser utilizada según la recomendación y en conjunto con el Centro de Información y Asesoramiento Toxicológico (CIAT). Cabe aclarar que la naloxona está contraindicada en el caso de que dicho cuadro se presente en pacientes en situación de últimos días o agonía.

CLASIFICACIÓN DE OPIOIDES

Según su potencia analgésica en opioides menores o débiles (codeína, tramadol) y opioides mayores o potentes (morfina, metadona, fentanilo, oxycodona).

La elección del opioide dependerá de la intensidad del dolor según la escalera analgésica de la OMS. Debemos tener en cuenta otros factores a la hora de indicar el tratamiento: la vía de administración que utilizaremos, el perfil de efectos secundarios de cada uno de ellos y la disponibilidad de opioides de cada centro.

Si un paciente presenta un dolor de severa intensidad estamos habilitados a iniciar tratamiento con opioides del tercer escalón. Por otra parte, si el paciente venía recibiendo opioides menores como el tramadol y no controla el dolor con dosis máximas del mismo, este debe suspenderse e iniciar tratamiento con opioides del tercer escalón.

Cuando iniciamos tratamiento con Morfina, debemos dedicar parte de la consulta a explorar mitos y miedos acerca de la misma, ya que de esto dependerá en gran parte el éxito en la adherencia al tratamiento. Asimismo, debemos advertir sobre la aparición de los posibles efectos secundarios que no deben motivar la suspensión del tratamiento.

TRAMADOL

Se trata de un opioide sintético débil con doble mecanismo de acción, agonista opioide e inhibidor de la recaptación de noradrenalina y serotonina.

La dosis de inicio es de 50 mg cada 6 horas, con un máximo de 400 mg/día.

En pacientes mayores de 75 años, así como en insuficiencia renal, se prolonga la vida media por lo que es necesario ajustar dosis. En estos casos no se recomienda exceder los 300 mg/día.

Su forma de presentación oral es en comprimidos, gotas o suspensión, esta última asociada a paracetamol.

Previamente contábamos con diversas presentaciones en gotas, lo cual complejizaba su administración y equivalencia: desde el Ministerio de Salud se trabajó en unificar las presentaciones en gotas, siendo actualmente la equivalencia de 28 gotas a 100 mg en todas las presentaciones.

El tramadol presenta, a diferencia de la morfina, buena biodisponibilidad oral, por lo que la equivalencia con la vía parenteral es 1:1 (igual dosis por todas las vías).

Comparte los mismos efectos adversos con los opioides mayores, los cuales serán tratados junto con estos.

CODEÍNA

Agonista Opioide natural, con propiedades antitusígenas y antidiarreicas. Se transforma en morfina a nivel hepático, dependiendo su metabolismo del CYP 450, o que incide en su potencia analgésica. Cabe destacar que un 10% de la población caucásica no posee la isoenzima, por lo cual en estos no se logra adecuada analgesia con Codeína.

Su presentación es exclusivamente vía oral, y en nuestro medio solamente contamos con presentaciones combinadas con analgésicos no opioides (ibuprofeno, diclofenac, dipirone), lo que limita su uso por los efectos secundarios de estos de forma crónica.

La dosis inicial es 30 mg cada 4-6 horas, con dosis máxima de 60 mg cada 4 horas.

MORFINA

Continúa siendo el opioide de elección para inicio de tratamiento en pacientes con dolor severo. Por vía oral, tiene su comienzo de acción a los 30 min, se obtiene el pico máximo de concentración sanguínea aproximadamente a las 2 horas, y su vida media plasmática no excede las 4 horas, por lo que debe indicarse con dicha frecuencia en pacientes sin insuficiencia renal ni hepatocítica.

La presentación oral está disponible en solución comprimidos y a su vez estos pueden ser de liberación inmediata (Serenal R) o prolongada (Vendal).

La morfina de liberación inmediata en solución (licor de Brompton R,) está disponible en dos concentraciones: 300 mg/100 ml o 600 mg/100 mL; es decir, que cada 1 mL contiene 3 mg o 6 mg, respectivamente. Para su dosificación conviene utilizar una jeringa y esta no debe diluirse en agua. La disponibilidad de la morfina por vía oral es aproximadamente la mitad que, por vía parenteral, por lo que esto es fundamental y debe tenerse en cuenta a la hora de rotar opioides a vía intravenosa o subcutánea, teniendo en cuenta que la relación vía oral/parenteral es 2/1.

La dosis de inicio es 5-10 mg cada 4 horas, debiendo ajustarse la dosis cada 24-48 horas.

La morfina de liberación prolongada (Vendal R, SM retard) se reserva para casos de dolor estable y controlado. La comodidad de posología cada 12 horas le permite al paciente el mantenimiento del tratamiento a largo plazo. Esta forma

de presentación cuenta con una cubierta para su absorción por lo cual no debe fragmentarse. El rescate en este caso se realizará con un opioide de liberación inmediata.

TITULACIÓN Y ROTACIÓN DE OPIOIDES

Consiste en el aumento gradual y paulatino de la dosis para evitar aparición de efectos adversos. Depende del opioide y de la forma farmacéutica.

En caso de dolor no controlado, se recomienda un aumento de 30-50% de la dosis diaria total (DDT) teniendo en cuenta en la misma los rescates utilizados el día previo.

De igual forma, en caso de aparición de efectos secundarios no corregibles de otra forma, debe descenderse la dosis un 30-50%, para evitar la aparición de síndrome de abstinencia.

La rotación de opioides es una estrategia de cambio de un opioide por otro para mejorar el equilibrio entre la analgesia y los efectos secundarios de estos fármacos; en general por toxicidad severa, requerimiento de dosis muy altas que dificultan su uso, dolor de difícil manejo, o desarrollo de tolerancia. En la práctica se limita a la morfina, la metadona y el fentanilo.

Para su realización se debe determinar la dosis total utilizada en 24 horas del opioide actual y llevarla según las tablas equianalgésicas a la dosis equivalente de morfina oral (DEMO). De esta forma se calcula la dosis equivalente del nuevo opioide al cual se rotará para indicar la analgesia a una dosis inicial efectiva.

Puede resumirse en los siguientes pasos:

- Determinar la dosis total utilizada en 24 horas con el opioide actual (Dosis de morfina oral diaria=DEMO)
- Buscar en la tabla la dosis equianalgésica correspondiente a la vía de administración del nuevo opioide.
- Reducir un 30% de la dosis equianalgésica calculada del nuevo opioide debido a la tolerancia cruzada incompleta entre los distintos opioides.
- La dosis total nueva calculada se divide entre el número de dosis diarias.
- Indicar opioides de liberación rápida para dosis de rescate.

COADYUVANTES

Son medicamentos cuya indicación primaria es diferente del alivio del dolor, pero son potencialmente útiles como analgésicos en situaciones clínicas donde los opioides parecieran ser insuficientes. Tienen efecto ahorrador de opioide, reduciendo así sus efectos adversos; mejoran síntomas que acompañan y perpetúan el dolor como ansiedad, depresión e insomnio.

Son los fármacos de elección en el dolor neuropático.

Ver Tabla.

	Fármaco	Dosis	Indicación	Efectos adversos	Otros
Antidepresivos tricíclicos	Amitriptilina	Inicial: 10-25 mg/día Usual: 50-75 mg/día Administrar en la noche	-Dolor neuropático -Depresión -Insomnio -Dolor espasmódico vesical	Sequedad bucal, enlentecimiento gástrico, estreñimiento, visión borrosa, RAO, Hipotensión, confusión, sedación, aumento de peso, aumento de intervalo QT	-Su efecto analgésico se observa a los 3-7 días aprox. -Retirar de forma progresiva. -Requiere monitorización con ECG con dosis >75mg/día
Antidepresivos Duales	Venlafaxina	Inicial: 37.5mg/día Usual: 75-225 mg/día	-Dolor neuropático -Depresión	HTA, náuseas, xerostomía, disfunción sexual	Se metaboliza a nivel hepático, se elimina a nivel renal por lo que en la insuficiencia renal requiere de ajuste de dosis.
	Duloxetina	Inicial: 30 mg/día Usual: 30-120 mg/día Alejado de las comidas	Igual que Venlafaxina	Igual que Venlafaxina	No se recomienda en pacientes con insuf. Hepática, requiere reducción de dosis con insuf renal
Anticomiciales	Carbamazepina	100-800 mg/día (dosis max 1200 mg/día)	De elección en Neuralgia del trigémino	Náuseas, vómitos, hiponatremia, alteraciones visuales, aplasia medular	Precaución en insuficiencia hepática
Gabapentinoides	Gabapentina	300-3600 mg/día -Intervalo cada 8 horas -Iniciar con 300 mg en la noche, aumento gradual cada 48-72 hs según tolerancia.	De elección en todo tipo de dolor neuropático (excepto neuralgia del trigémino)	Somnolencia, mareos, cefaleas, déficit atencional, visión borrosa, aumento de peso, edema periférico	Requiere de ajuste de dosis con insuf renal. Contraindicado en paciente con diálisis. Retirar de forma progresiva Administrar lejos de los antiácidos
	Pregabalina	75 mg-600 mg/día -Posología diaria Inicio 75mg en la noche, aumentar cada 3 días.	-Igual que Gabapentina	Igual que Gabapentina	Igual que Gabapentina
Benzodiazepinas	Diazepam	1-20 mg/día Vida media 24 hs	-Espasmo muscular agudo o contractura -Dolor asociado ansiedad	Somnolencia, vértigo, visión borrosa, confusión, depresión.	Asocia efecto relajante muscular más potente que otras benzodiazepinas Mayor efecto ansiolítico
	Clonazepam	Usual: 0,5-2 mg/día (dosis max 8 mg/día) Vida media 12-24 hs	Igual que Diazepam	Igual que Diazepam	
	Lorazepam	0,5-6 mg/día Vida media 6-12 hs	Igual que Diazepam	Igual que Diazepam	Primera elección como hipnótico De elección en adulto mayor, alcoholistas o con insuf hepática
Corticoides	Dexametasona Prednisona	Dexametasona 2mg = Prednisona 13 mg Para dexametasona según el dolor óseo o neuropático 2-8 mg/día dosis única matinal	-Dolor con componente inflamatorio (óseo, infiltración, cefaleas, oclusión) -Náuseas -Hipercalemia -Sd vena cava superior -Anorexia -Sensación de bienestar	Agudos: Inmunosupresión, hipo, hiperglicemia, HTA, insomnio, delirio, depresión, manía. Crónicos: Cushing, miopatía, gastritis, UGD, aumento riesgo de sangrado digestivo, osteoporosis	Disminuir la dosis de forma paulatina luego de administrar más de 7-10 días.
Bifosfonatos	Pamidronato	90mg i/v en 500-1000 ml de SF a pasar en 2-4 hs cada 3-4 semanas	-Dolor de causa ósea -hipercalcemia	Artralgias, sd pseudogripal, hipocalcemia, desbalance iónico (K, Mg, fosfato), diarrea, constipación, náuseas, insuficiencia renal, osteonecrosis mandibular	Ajustar dosis con Insuf renal
	Ac. Zoledrónico	4 mg i/v en 100 cc de SF a pasar en 15 min	Igual que Pamidronato	Igual que Pamidronato	Igual que Pamidronato

VIAS DE ADMINISTRACIÓN DE LOS FÁRMACOS

Lic. Enf. Jannet Trindade

La gran mayoría de los fármacos deben administrarse por vía oral de acuerdo a las pautas de la OMS. Sin embargo, existen situaciones en las que no puede utilizarse (náuseas y vómitos, disfagia, tumores de cabeza y cuello, depresión de conciencia, situación de últimos días o agonía) por lo que la vía subcutánea se utilizará de preferencia. Destacaremos sobre todo las características más importantes de la vía s/c:

- Es eficaz y permite asociar diversos fármacos mediante uso de infusores elastoméricos.

- Fácil colocación y utilización: incluso muy buenos resultados instruyendo a la familia y al enfermo en el manejo de la vía s/c.

- Buena aceptabilidad de parte de la familia y paciente

- Eficiencia: permite un buen control de síntomas en domicilio

Durante su colocación se deberá evitar zonas con eritema, endurecimiento, infección local o zonas irradiadas. Se deberá cambiar la mariposa cada 5-7 días.

Existe una extensa lista de fármacos que pueden utilizarse por esta vía (de uso frecuente), una lista de fármacos de uso ocasional y fármacos que no pueden utilizarse por esta vía. (Guía clínica de vía subcutánea, usos y recomendaciones PRCPEX, <https://saludextremadura.ses.es/paliex>)

Los pacientes excepcionalmente requieren de una vía venosa para el control del dolor. En general, no se recomienda por las dificultades técnicas, la restricción de la movilidad que ocasiona al paciente y la poca aceptación familiar. Una situación especial se da frente a un paciente que presenta acceso venoso periférico para administración de un tratamiento específico de otra causa (hidratación, antibioterapia), situación en la cual podrá utilizarse esta vía para el manejo del dolor.

La vía transdérmica también es una alternativa a la oral, pero únicamente para la administración de analgésicos (Fentanilo, Diclofenac y Ketoprofeno).

La vía intramuscular no se recomienda por ser dolorosa y tener absorción errática de los fármacos.

La vía rectal es una alternativa válida a la vía oral en casos también excepcionales.

SINTOMAS DIGESTIVOS

Dra. Patricia Apud, Dra. Silvina Malvasio, Dra. Valeria Blanco

NÁUSEAS Y VÓMITOS

Las náuseas son una sensación desagradable subjetiva, definida como la sensación de vómito inminente. El vómito es la expulsión del contenido gastrointestinal a través de la boca.

Causas:

1. Estímulo de receptores implicados a nivel central:

- Centro del vómito: hipertensión endocraneana (tumor primitivo de SNC o metástasis), compromiso meníngeo (carcinomatosis, meningitis), radioterapia craneana
- Zona quimio-receptora o gatillo: en esta zona actúan opioides, citotóxicos, disonías, acidosis, uremia, insuficiencia hepática, toxinas bacterianas / fiebre.
- Estímulo de centros corticales superiores: ansiedad.

2. Estímulo de receptores periféricos (vagal):

- Distensión gástrica, síndrome de aplastamiento gástrico
- Gastroparesia
- Distensión intestinal, impactación fecal
- Irritación de mucosa esofágica gástrica (esofagitis, gastritis)
- Irritación peritoneal
- Compromiso mediastinal
- Tos

Tratamiento no farmacológico:

• Suspender transitoriamente la VO, al retomar la VO administrar alimentos frescos, pocas proporciones, no forzando la ingesta, no forzar contacto con aromas fuerte.

• Los vómitos ocasionados por los opioides generalmente desaparecen a las 48 / 72 hrs de iniciado el tratamiento, por lo que en ese plazo debe prescribirse junto a antieméticos. (ej: metoclopramida).

Tratamiento farmacológico:

• Cuando se dan como tratamiento de los vómitos, usar vía IV o SC

• Identificar el mecanismo de los vómitos, y usar el antiemético indicado; puede combinarse antieméticos con distinto mecanismo de acción.

FARMACO	PRESENTACION	DOSIS	MECANISMO DE ACCION	EFFECTOS ADVERSOS
Ondansetrón	Ampolla IV o SC Comprimidos	4 y 8 ml C/8 horas 4 y 8 mg c/ 8 horas	Antagonistas 5-HT 3 (antiserotoninérgicos) por lo que son los recomendados en el tratamiento de emesis por quimioterapia.	Estreñimiento
Metoclopramida Primperan ® Caillomida ® Revalidan ®	Ampollas IV, SC Comprimidos 10 mg Solución (2,6 mg/ml). Gotas (2.6, 5 o 10 mg/ml)	10–20 mg cada 6 horas	Acción a nivel periférico predominantemente en el tracto gastrointestinal (en aferencias vagales) centrales	Reacción extrapiramidal, sedación, somnolencia, hipotensión postural
HALOPERIDOL (SC, VO)	Gotas 2mg / ml: (Haloperidol ®, Haldol ®) – Comprimidos de 1, 5 y 10 mg (Haldol ®, Akroperidol ®, Haloperidol ®) Ampollas de 5 mg/ml (Akroperidol ®, Haldol ®)	Iniciar tto antiemético por vía SC. El efecto antiemético se logra con 1 mg.	Acción a nivel de la zona trigger quimiorreceptora (ZTQ)/centro del vómito. • antiemético • ansiolítico • antipsicótico Antiemético de elección cuando el vómito está provocado por estímulo central	Los efectos neurológicos son los más comunes. Síntomas extrapiramidales
Levomepromazina	(VO, SC, IV) Comprimidos de 25 mg (Nozinan ®, Nidrane ®) Ampollas 25 mg/ml (Nozinan ®)	Iniciar con dosis bajas (6,25 ó 12,5 por dosis)	Igual al Haloperidol. Se prefiere en aquellos vómitos de causa central y es una alternativa al haloperidol cuando el paciente está muy ansioso o angustiado. Tiene un mayor poder de sedación.	Somnolencia y sedación. Frecuentemente (10–25%): sequedad de boca, visión borrosa, retención urinaria y estreñimiento.

(Cuidados Paliativos: Control de Síntomas DR. MARCOS GÓMEZ SANCHO; DR. MANUEL OJEDA MARTÍN. Adaptado por Gabriela Píriz.)

Causas:

- Enfermedad de base: reposo, disminución de ingesta de sólidos y líquidos.
- Tratamiento farmacológico: Opioides, anticolinérgicos, antidepresivos, antiparkinsonianos, tolerancia a laxantes.
- Alteraciones metabólicas: Hipercalcemia, uremia, hipotiroidismo.
- Causas orgánicas: Sección medular, infiltración sacra, masa pélvica, patología abdominal o anorrectal maligna o benignas (hemorroides, fisura anal).
- Ingerir alimentos ricos en fibras.
- Realizar actividad física en la medida de lo posible.
- Procurar excluir fármacos que perpetúen la sintomatología.

También se puede asociar a aumento sintomático y complicaciones como dolor abdominal, flatulencias, fecaloma, obstrucción intestinal, intolerancia digestiva alta.

Tratamiento no farmacológico :

Supeditado a la situación funcional del paciente:

- Estimular la ingesta de líquidos o jugos de fruta natural.

Tratamiento farmacológico:

FARMACO	Latencia de efecto (horas)	DOSIS	MEC DE ACCION	EFFECTOS ADVERSOS
Lubricantes. Vaselina o parafina líquida. (Pentolax1 ®, Sualax NF ® capsulas) –Glicerina (presentación en supositorios)	6–8 1	5–10 cc o 1 capsula c/ 8–12 horas. 1 o 2 supositorios/d.	Lubrican y ablandan las heces.	Malabsorción de vitaminas liposolubles, retienen agua.
Osmóticos Salinos *: Sales de magnesio (hidróxido, sulfato,cloruro): Enemol ®, Fleet ®	1–3	Enema de 120 a 140 ml c/24 horas de ser necesario.	Las moléculas no absorbibles retienen agua, lo que estimula el peristaltismo.	Trastornos electrolíticos. Evitar en insuficiencia renal, falla cardiovascular. –Pueden agravar dolor cólico preexistente.
Osmóticos no salinos*: (Lactulón®, Lactulax ®)	24–48 hs	15 a 30 cc día fraccionado en 2 o 3 tomas diarias.	Las moléculas no absorbibles arrastran agua hacia la luz intestinal.	Dolor cólico intestinal Flatulencia.
Estimulantes del peristaltismo –Bisacodilo oral – Picosulfato sódico –Bisacodilo Supositorio	24	5 a 10 mg 10mg l/R Iniciar en la noche.	Aumentan el peristaltismo intestinal. Son los más usados en la disfunción intestinal asociada al uso de opioides	No deben utilizarse si se sospecha de oclusión intestinal.

*Los laxantes osmóticos salinos y no salinos estarían indicados si no hay respuesta en la asociación de estimulantes y lubricante y sobre todo en paciente con toma de opioides con estreñimiento con heces duras.

OCCLUSION INTESTINAL MALIGNA

Una de las definiciones más aceptadas es la evidencia clínica de obstrucción intestinal más allá del ligamento de Treitz, en el contexto de un diagnóstico de cáncer intraabdominal incurable, o diagnóstico de cáncer primario no intraabdominal con clara enfermedad peritoneal (J Pain Symptom Manage 2007;34:S49–59).

Frecuencia global de 3 a 15 %. Se asocia como complicación en cánceres digestivos (10 a 28%) y ginecológicos (20 a 50%).Son responsables la afectación de intestino delgado en un 60%, colon en un 40%, ambos 20%. Puede ser única o múltiple (masas peritoneales), completa o parcial (sub-oclusivas).

Presentación clínica:

Síntomas subagudos: náuseas, vómitos (de intensidad y aspecto variables según topografía de la obstrucción), hipo, detención del tránsito para materias y gases parcial, dolor nociceptivo visceral (tipo cólico o continuo al evolucionar).

Signos: distensión abdominal, timpanismo difuso, ruidos hidroaéreos aumentados y en la evolución disminuidos, deshidratación.

Diagnóstico:

Clínico con confirmación radiológica (dependiendo de la situación del paciente).

Evaluación por imágenes:

- Diagnóstico y causa de la obstrucción
- Sitio: único vs múltiple
- Intestino delgado vs grueso
- Parcial (mayoría de los casos) vs completa

Generalidades del abordaje terapéutico:

Se deberá valorar el estado general del paciente, PS, terreno, comorbilidades, valorando al paciente con un equipo inter y multidisciplinar (cirujano, oncólogo, paliativista, etc), sin perder de vista la voluntad del paciente y su familia.

Los tratamientos posibles son la cirugía, la paliación endoscópica y la terapéutica farmacológica sintomática paliativa (Med Clin (Barc). 2010;135(8):375–381).

Tratamiento Médico

El objetivo es el control sintomático. Aliviando el dolor, reducir vómitos en un número aceptable para el paciente y aliviar náuseas.

Con respecto al uso de la SNG. Su beneficio máximo es en las primeras 48-72 horas, luego de ese tiempo, se utilizará como medio de desgravitación.
Se suspenderá la vía oral.
Suministrar hidratación parenteral de ser posible.

Tratamiento sintomático:

Si dolor continuo: Morfina: infusión subcutánea continua (ISC), Infusión endovenosa continua (IEVC).

Si dolor cólico: Butilbromuro de hioscina 40 a 120 mg/día por ISC, IEVC, Transdérmica, se puede agregar Octreotida 0.5 mg día. Reducen secreciones gastrointestinales.

Antieméticos:

Metoclopramida: Su acción mixta, central y periférica, le permite un efecto antiemético y también procinético digestivo, por lo que de preferencia se debe evitar en pacientes con dolor cólico.

Haloperidol y fenotiazinas: (clorpromazina y levomepromazina) son fármacos neurolepticos que bloquean los receptores de la dopamina a nivel central. Entre estos fármacos, el haloperidol es considerado como el más idóneo porque provoca menos somnolencia y efectos anticolinérgicos.

Butilbromuro de hioscina: es un fármaco anticolinérgicos que ejercen su acción antiemética mediante el bloqueo de la acetilcolina, a nivel central y periférico asociado un efecto antiselector.

Antagonista de los receptores 5HT₃: Un estudio fase II, no controlado, ha demostrado un índice de control antiemético de la OIM superior al 80% utilizando Granisetron, incluso en aquellos casos que no hubieran respondido al tratamiento antiemético habitual previo (Arch Surg. 1997;132:1093-7).

También se recomienda la Dexametasona 8mg i/v a fin de disminuir edema locorregional.

Oclusiones completas sin posibilidad de reversibilidad en etapa de vómitos fecaloideos: es indicación sedación (de acuerdo a las consideraciones que se abordan en la sección de sedación).

ANOREXIA

Es la pérdida de apetito que incluye la disminución de la ingesta asociada o no a cambios catabólicos (caquexia por de masa muscular y grasa). La presentación simultánea de ambos síntomas da origen al Síndrome Anorexia – Caquexia, frecuente en pacientes en las últimas semanas de vida. (Cuidados Paliativos: Control de Síntomas DR. MARCOS GÓMEZ SANCHO; DR. MANUEL OJEDA MARTÍN. Adaptado por Gabriela Píriz).

Causas principales:

- Progresión lesional
- Intolerancia digestiva alta (náuseas y vómitos)
- Alteraciones de la boca (micosis orofaríngea, mucositis, aftas, úlceras)
- Dolor no controlado
- Alteraciones metabólicas como disonías (ej: hipercalcemia)
- Insuficiencia renal o hepatocítica.
- Fármacos (ej. Quimioterápicos), ansiedad y depresión
- Presentación de porciones abundantes en paciente con repugnancia
- Olores extremadamente fuertes vinculados a la preparación alimenticia

Tratamiento no farmacológico.

Preparación de los alimentos donde el paciente no sienta el aroma, servir comidas a gusto del paciente, con presentación llamativa.

Alimentación fraccionada, porciones pequeñas.

Tratamiento Farmacológico:

El efecto de los fármacos es de corta duración (no mayor de cuatro semanas) y con escaso efecto sintomático.

Tratamiento Farmacológico:

El efecto de los fármacos es de corta duración (no mayor de cuatro semanas) y con escaso efecto sintomático.

FARMACO	PRESENTACION	DOSIS	MEC. DE ACCION	EFFECTOS ADVERSOS
Dexametasona	v/o	2-4mg/día	Previenen o suprimen las respuestas inmunes e inflamatorias	Hiperglicemia (control con HGT e HTA) Hipertensión Insomnio
Acetato de Megestrol Megace®, Megastrol®.	v/o	160 mg cada 8 u 12 horas.	Actividad antiestrogénica, efectos antigonadotrópicos, antiandrogénicos y anticaquéctico	Aumenta el riesgo de trombosis.
Metoclopramida para la saciedad precoz.	v/o	5-10 mg 30 minutos previo de las comidas y antes de dormir	Acción a nivel periférico predominantemente en el tracto gastrointestinal (en aferencias vagales).	Síntomas extrapiramidales.

Es importante explicarle al paciente y la familia, que la anorexia puede llegar a ser un síntoma irreversible y definitivo, en el contexto de una enfermedad oncológica en etapa avanzada.

XEROSTOMIA (boca seca)

Causas

- Quimioterapia (temporal, en general mejora dos a ocho semanas después de finalizado el tratamiento).
- Radioterapia en cabeza y/o cuello (puede ser temporal o permanente).
- Fármacos: diuréticos, analgésicos, antidepresivos.
- Mucositis
- Deshidratación

Tratamiento no farmacológico:

- Mantener la boca fresca e hidratada e incrementar la ingesta de líquidos (si el estado del paciente lo permite)
- Humedecer la boca con una gasa embebida en agua fresca cada media hora
- Usar vaselina o manteca de cacao para mantener los labios hidratados
- Sugerir pastillas cítricas o de vitamina C, chicles sin azúcar, cubitos de hielo, helados de agua a fin de estimular la salivación.

CANDIDIASIS ORAL:

Infección oral micótica, agente etiológico responsable mas frecuentemente Candida Albicans. Se puede extender a la rínge y farínge y en casos más severos prolongarse al esófago.

Factores predisponentes: sequedad de boca, deshidratación, corticoterapia, uso de antibióticos, tratamiento con radio y quimioterapia.

Tratamiento no farmacológico:

- Higiene adecuada de cavidad bucal, utilizar cepillo de dientes blando y suave.
- Evitar uso de prótesis dental durante un tiempo si la boca está muy inflamada o dolorida.

Tratamiento farmacológico:

- Tratamiento Tópico: Miconazol gel 3 a 4 veces al día
- Tratamiento Sistémico: indicado en la micosis orofaríngea severa o candidiasis esofágica
Fluconazol 100 mg por 7 a 10 días VO.

SÍNTOMAS RESPIRATORIOS

Dra. Mariana Capote, Dra. Mariana Díaz Parga

DISNEA

Se presenta en el 30- 40% de los pacientes con cáncer avanzado y en 65- 70% de los pacientes con una patología pulmonar avanzada. Es considerado un factor de mal pronóstico a corto plazo (Guía SECPAL).

En primer lugar, se debe analizar la causa de la disnea y según cada paciente en particular la pertinencia de estudio y la búsqueda de causas reversibles.

Directamente asociadas al tumor	Indirectamente asociadas al tumor	Asociadas a tratamientos
Parálisis frénica	Trastornos hidroelectrolíticos	Neumonitis post-rádica
Carcinomatosis linfagítica	Anemia	Cirugía (lobectomía)
Invasión pleural	Neumonía	Toxicidad pulmonar inducida por quimioterapia
Oclusión de la vía aérea	Atelectasia	Cardiotoxicidad inducida por quimioterapia
Derrame pleural	Caquexia	Pericarditis inducida por quimioterapia
Síndrome vena cava superior		
Lesiones intraparenquimatosas		

Estrategia terapéutica:

Tratamiento no farmacológico: intervenciones con menor evidencia, pero pueden ser beneficiosas en algunos pacientes.

Transmitir tranquilidad y seguridad

No abandonar al paciente

Favorecer corrientes de aire a la cara

Posición sentada

Adaptabilidad del entorno al paciente (Aproximación de mobiliario por ej)

Tratamiento farmacológico:

- Opioides sistémicos: es la opción más utilizada con demostrada eficacia en la paliación de la disnea. La droga más estudiada y utilizada es la Morfina. Se sugiere iniciar con dosis bajas e ir ajustando según los requerimientos del paciente comenzando con 5mg cada 4 horas o 20 a 30 mg/d en infusión continua. Siempre prescribir dosis de rescate (10% de la dosis diaria total) hasta lograr el alivio del paciente.

En pacientes que ya recibían opioides, se debe calcular dosis equianalgésica y aumentar la dosis en un 25-50%.

A dosis y vías adecuadas y adaptadas a los requerimientos del paciente no genera depresión respiratoria. (Nat Clin Pract Oncol. 2008 Feb;5(2):90-100. doi: 10.1038/nponc1034).

- Benzodiazepinas: pueden considerarse cuando la ansiedad forma parte de las causas de la disnea o es un elemento que la agudiza. El fármaco más utilizado es el Midazolam (Morphine Versus Midazolam for Dyspnea Management J Pain Symptom Manag. 39 (5): 820-30, May 2010) que se puede iniciar con 2,5- 5mg/día. El Diazepam, a dosis de 2 a 10 mg, cuando se buscan efectos más prolongados. Lorazepam, iniciando con 0,5-2mg vía oral, con una dosis máxima de 10 mg/día.

Todos estos fármacos se ajustarán según respuesta clínica.

- Oxígeno: si bien no hay indicación formal para su uso en pacientes sin hipoxemia, se ha observado mejoría subjetiva de la disnea en estos pacientes. Se necesitan estudios aleatorizados que avalen formalmente esta indicación. (Palliat Med. Junio 2009; 23 (4): 309-16. doi: 10.1177/0269216309104058. Epub 2009 20 de marzo).

• Glucocorticoides: No están indicados para la paliación de la disnea, son útiles en el tratamiento de las causas subyacentes de la misma. (Síndrome de vena cava por compresión tumoral, linfangitis carcinomatosa, neumonitis rádica o por citostáticos.

• Sedación paliativa: En algunos casos, las medidas mencionadas no alcanzan para aliviar la disnea configurando un síntoma refractario. La sedación paliativa está indicada en estos casos. (Ver sedación).

TOS

Su incidencia es de un 50% en pacientes con cáncer avanzado, llegando a 80-90% en pacientes con cáncer de pulmón. La importancia de su control radica en la gran afectación de la calidad de vida.

Para el tratamiento, se debe en primer lugar descartar las causas potencialmente reversibles de la tos. Una vez descartadas, se debe realizar tratamiento sintomático específico.

Se debe comenzar con antitusígenos, ya sea de acción central o periférica. Los fármacos de elección son los opioides, teniendo en cuenta que la dosis necesaria es menor a la analgésica.

En nuestro país contamos con Etilmorfina (Nidiona gotas®), siendo el fármaco más utilizado y Codeína, destacando que este último se encuentra únicamente en combinación con otros analgésicos.

-Etilmorfina 10-20mg (1ml=20 gotas) cada 6 horas.

-Codeína 30-60mg cada 6 horas (adaptar dosis según AINE asociado).

SINTOMAS NEUROPSIQUIÁTRICOS

Dra. Karen Mareco, Dra. Natalia Bernardi

DELIRIUM

Estado confusional agudo que resulta de una disfunción orgánica cerebral difusa. Es la complicación neuropsiquiátrica más frecuente observada en pacientes con cáncer avanzado, con una prevalencia global de 26-44%, que aumenta al final de la vida, llega a 88% días u horas previas al fallecimiento. Ocasiona gran impacto en los pacientes, familiares y equipo asistencial. En pacientes con cáncer, el delirium se ha determinado como factor independiente de mal pronóstico de supervivencia a corto plazo.

El diagnóstico es clínico, es fundamental la anamnesis completa y un buen examen físico. Existen herramientas para el diagnóstico: Escala CAM-ICU (Ely EW, Inouye SK, Bernard GR, et al. Delirium in mechanically ventilated patients: validity and reliability of the confusion assessment method for the intensive care unit (CAM-ICU). JAMA 2001; 286:2703.) y DSM IV

CRITERIOS DIAGNÓSTICOS DSM-V

A- Alteración de la conciencia con disminución de la capacidad para centrar, mantener o dirigir la atención

B- Cambio en las funciones cognoscitivas o presencia de una alteración perceptiva que no se explica por la existencia de una demencia previa o en desarrollo

C- La alteración se presenta en un corto período de tiempo y tiende a fluctuar a lo largo del día

D- Demostración a través de la historia, de la exploración física y de las pruebas de laboratorio de que la alteración es un efecto fisiológico directo de una enfermedad médica.

Existen 3 formas de presentación:

• Hipoactivo: Es el más frecuente en el paciente paliativo, pero es infra diagnosticado (Hosie A, Davidson PM, Agar M, et al. Delirium prevalence, incidence, and implications for screening in specialist palliative care in patient settings: a systematic review. Palliat Med 2013;27:486-498); De la cruz M, Ean J Yennu S, et al. The frequency of missed delirium in patients referred to palliative care in a comprehensive cancer center. Support Care Cancer 2015).

Suele confundirse con depresión severa. Se caracteriza por tendencia a la hipoactividad, somnolencia, letargia y bradipsiquia.

• Hiperactivo: Se caracteriza por presentar alucinaciones y agitación psicomotriz.

• Mixto: Tiene componentes de ambos.

Existen factores de riesgo para el desarrollo del delirium, los cuales se dividen en predisponentes; edad mayor a 65 años, deterioro cognitivo previo, trastornos del estado de ánimo, la privación sensorial y la historia previa de delirium.

Los factores desencadenantes o etiológicos pueden dividirse en causas extraneurológicas (las más frecuentes) y neurológicas.

Dentro de las causas extraneurológicas se encuentran: fármacos anticolinérgicos, opioides, antagonistas H2, polifarmacia, privación de fármacos, drogas o alcohol, patología intercurrente como las infecciones, alteraciones hidroelectrolíticas (hipercalcemia, hiponatremia, deshidratación), hipoxia, retención aguda de orina, fecaloma.

Dentro de las causas neurológicas mas frecuentes se encuentran: metástasis cerebrales, carcinomatosis meníngea, sangrado intracraneano.

La solicitud de paraclínica será dirigida a la búsqueda de causas reversibles, dependiendo de la situación clínica del paciente. No está indicado realizar estudios paraclínicos en pacientes en situación de últimos días.

Los pacientes en cuidados paliativos constituyen una población vulnerable para presentar delirium debido al cáncer en etapa avanzada o insuficiencia de órgano avanzada, la exposición a polifarmacia y a la naturaleza terminal de la enfermedad.

ABORDAJE TERAPÉUTICO

Estará dirigido a mejorar el confort del paciente y su familia, y a tratar la causa reversible en caso de que se identifique. Se basa en dos pilares, cobrando especial relevancia el tratamiento no farmacológico, siempre y cuando la situación clínica lo permita.

No farmacológico

- Consejo y contención familiar
- Ambiente tranquilo
- Estimular a reorientación con: estimulación cognitiva, higiene del sueño, fotos, calendarios, reloj.

El delirium puede aparecer en el contexto del síndrome de neurotoxicidad inducida por opioides (NIO); en este caso según la gravedad se debe considerar la reducción de dosis, rotación de los mismos, hidratación y ajustar dosis a función renal.

En caso de metástasis cerebrales la RT puede ser considerada como tratamiento.

ABORDAJE FARMACOLÓGICO

El uso de antipsicóticos mostró beneficio en la reducción de severidad y duración de los síntomas. No se encontraron diferencias significativas entre el uso de haloperidol y antipsicóticos atípicos.

(Eficacia y seguridad de los antipsicóticos en el síndrome confusional. Rev Urug Med Int. Dic 2016 3; 34-43)

• Neurolépticos típicos: Bloquean receptores dopaminérgicos.

• Haloperidol: Es el fármaco más utilizado en nuestro medio, especialmente cuando hay evidencia de agitación psicomotriz con alucinaciones. Dosis inicio: 0.5-2.5 mg/día, cada 8-12 hs. Con dosis mayores a 5 mg/día se pueden observar efectos extrapiramidales. Se puede administrar vía oral o subcutáneo. En el año 2007 la FDA emitió una alerta sobre el aumento de la mortalidad con el uso de haloperidol I/V. En nuestro país, el Comité Nacional de Farmacovigilancia del MSP, luego de realizar una revisión bibliográfica y análisis del tema, realizó recomendaciones de uso de haloperidol intravenoso, en pacientes con monitorización ECG continua, por lo que en los pacientes en atención paliativa no se utiliza esta vía.

• Levomepromazina: Se puede administrar v/o, sc e i/v. Tiene efecto más sedativo que el haloperidol. Dosis inicio: 12.5-25 mg/día.

• Neurolépticos atípicos: Son similares en eficacia a los neurolépticos típicos, con menos efectos extrapiramidales. La desventaja es que se encuentran solamente disponibles v/o.

- Risperidona: Dosis inicio 0.25-3 mg/día.
- Quetiapina: Es útil en pacientes que presentan deterioro cognitivo de base (Parkinson, Demencia). Dosis inicio: 25-50 mg/día. Dosis máxima 300 mg/día.

• Benzodiazepinas: Se pueden asociar a cualquiera de los otros grupos en caso de presentar agitación secundaria a sd. abstinencia alcohólica, refractaria a neurolépticos, el más utilizado es el midazolam. Un estudio randomizado que comparó la asociación de haloperidol y lorazepam mostró beneficio en la crisis de agitación cuando se comparó con el haloperidol como único tratamiento (D. Hul, S. Frisbee-Hume, A. Wilson, et al. Effect of Lorazepam with Haloperidol vs Haloperidol alone on agitated delirium in patients with advanced receiving palliative care. JAMA 2017 September 19; 318(11): 1047-1056. doi 10.1001/jama.2017.11468).

INSOMNIO

Se define como aquel trastorno que impide obtener la calidad o cantidad de sueño necesario para un correcto funcionamiento durante la vigilia. Es un trastorno frecuente en el paciente oncológico, se ve en hasta un 75% de los pacientes y se da sobre todo en etapas avanzadas de la enfermedad. Puede afectar tanto al paciente como a la familia.

Es fundamental para el tratamiento determinar el tipo y la causa

Tipos:

- insomnio de conciliación
- insomnio de mantenimiento
- mixto

Causas:

- Fisiológicas: ruidos, luz excesiva
- Psicológicas: ansiedad, depresión, miedos
- Farmacológicas: corticosteroides, opioides, anticonvulsivos, cafeína, barbitúricos, benzodiazepinas, alcohol, antidepresivos tricíclicos, diuréticos.
- Síntomas no controlados: dolor, disnea, trastornos digestivos y urinarios

Tratamiento:**No farmacológico:**

- buscar ambiente tranquilo para dormir
- técnicas de relajación
- Promover compañía
- Dar seguridad sobre la posibilidad de controlar el sueño
- Explorar los miedos y la ansiedad con respecto a la muerte / enfermedad
- Considerar la polisomnografía si la historia sugiere alteraciones en la respiración o en pacientes con tumores de la esfera ORL

Farmacológico:

Control de síntomas: ansiedad (Alprazolam), depresión, suspender o rotar fármaco que predispone al insomnio, controlar el dolor.

Según el tipo:

- Conciliación: Se debe buscar un fármaco de vida media corta y de acción rápida: Zolpidem; Lorazepam; Melatonina; Midazolam
- Mantenimiento: Se utilizan fármacos de vida media larga: Flunitrazepam, Clonazepam. Eszopiclona
- Mixto : Eszopiclona

	Grupo	Dosis inicio y posología	Vida media de acción	Efectos secundarios	Otros
Zolpidem	hipnótico no BZD	5–10 mg v/o Lejos de las comidas	vida media breve (2 hs) inicio acción 15–30 min	Amnesia anterógrada, vértigos, mareos, cefaleas, somnolencia	Requiere ajuste de dosis con insuf. hepat
Eszopiclona	Hipnótico no BZD	1 mg v/o separado de las comidas, Dosis máx 3 mg	Acción rápida (1 h), vida media 6–9 hs	Alteración del gusto, sequedad bucal, dolor abdominal, cefaleas, diarreas, prurito	En pacientes que no pueden recibir benzod Contraindicado en insuf. respiratoria severa
Midazolam	BZD.	7.5–15 mg v/o en la noche 2.5–5 mg sc o i/v	Acción ultra corta, menor a 6 hs y de corta duración 2 hs.	Somnolencia diurna, astenia, confusión, ataxia, disartria, amnesia.	En IR y/o hepat iniciar con 7.5 mg Contraindicado en M. Gravis, IH severa y glaucoma agudo
Flunitrazepam	BDZ	0.5–1 mg v/o Dosis max 2 mg/día	Acción intermedia 6–12 hs	Igual a Midazolam	Precaución en insuf. hepática y renal

CONVULSIONES

Pueden aparecer como un nuevo síntoma al final de la vida, en pacientes con metástasis cerebrales (25-50%) o con otras lesiones neurológicas.

En pacientes con metástasis encefálicas, no se recomienda administración de fármacos antiepilépticos de forma profiláctica en los que no han presentado crisis, ya que no han demostrado que disminuya el riesgo de crisis ni de desarrollar enfermedad epiléptica.

La forma de presentación más frecuente es la crisis parcial (79%), con o sin generalización secundaria seguida por las crisis generalizadas (18%) y por último menos frecuente el estado de mal epiléptico (2.5%)

TRATAMIENTO

- Pacientes como muy corta expectativa de vida: Lorazepam 2 mg SC o IV 2 o 3 veces/día, controla las convulsiones y las previene en las últimas horas o días de vida.
- Pacientes con antecedentes de enfermedad epiléptica:

continuar con el anticonvulsivo eficaz conocido siempre que el paciente tolere la vía oral. Si el paciente pierde la vía oral, las drogas antiepilépticas que pueden utilizarse por vía subcutánea son : Levetiracetam, Lorazepam y Midazolam

El estado de mal convulsivo, de no controlar con los protocolos adecuados puede ser causa de sedación paliativa.

SEDACIÓN PALIATIVA

Dra. Valeria Blanco, Dra. Karen Mareco

Es la administración de fármacos en dosis y combinaciones requeridas para disminuir la conciencia de un paciente, con una enfermedad avanzada y terminal, para aliviar uno o más síntomas refractarios, con su consentimiento explícito, implícito o delegado. (Porta-Sales J, Nuñez-Olarte JM, Altisent R, Gisbert A, Loncan P, Muñoz D et al. Aspectos éticos de la sedación en Cuidados Paliativos. Med Pal. 2002; 9: 41-6)

Es una medida terapéutica paliativa en el paciente con enfermedad terminal cuando hay un síntoma refractario que

provoca sufrimiento al paciente, cuando otros tratamientos se han mostrado ineficaces.

SINTOMA REFRACTARIO: son aquellos que no pueden controlarse adecuadamente con tratamientos disponibles, aplicados por médicos expertos, en un plazo razonable.

Los síntomas que pueden conducir a sedación paliativa son, disnea sin causa corregible (EPOC terminal, insuficiencia cardíaca terminal, linfangitis carcinomatosas, entre otras), hemorragia masiva que no puede ser controlada por procedimientos invasivos, delirium hiperactivo sin causa corregible que pone en riesgo la integridad física del paciente o de sus cuidadores, estado de mal convulsivo sin respuesta a tratamiento protocolizado, oclusión intestinal que no puede resolverse con tratamiento quirúrgico o médico en el caso de la oclusión intestinal maligna, cuyos síntomas (vómitos, dolor abdominal) provocan sufrimiento en el paciente, dolor que no puede controlarse con tratamientos protocolizados llevados a cabo por equipos especializados.

Con respecto a la sedación paliativa por sufrimiento psicológico o existencial no existe consenso de los expertos respecto a su indicación, sobre todo por las dificultades en establecer la refractariedad de este síntoma.

Distintos estudios muestran que la sedación paliativa correctamente indicada no tiene incidencia en la sobrevida de los pacientes, (es decir que los pacientes en etapa final de su enfermedad con síntomas refractarios que se sedan, no viven menos que aquellos pacientes en igual situación en los que se opta por no sedar). Esto debe ser aclarado porque puede ser una preocupación que presenten familiares o los propios pacientes a la hora de consentir esta medida terapéutica. Casas-Martínez ML, Mora-Magaña I. ¿La sedación paliativa acorta la vida de los pacientes? pers. bioét. 2017; 21(2): 204-218. Maltoni M, Scarpi E, Rosati M, et al Palliative Sedation in End-of-Life Care and Survival: A Systematic Review. J Clin Oncol 2012. 30:1378-1383

En igual sentido es importante diferenciar la sedación paliativa de la eutanasia. La eutanasia consiste en provocar activamente y de manera rápida la muerte del paciente para aliviar el sufrimiento, mientras que, como ya fue dicho, la sedación no tiene como objetivo la muerte del paciente sino la disminución de su estado de conciencia para aliviar el sufrimiento.

Los fármacos de elección para la sedación paliativa son el Midazolam y la Levomepromazina.

Fármaco	Dosis subcutáneas
Midazolam* (ampollas 15 mg/3 ml)	Inducción (bolos): 2,5-5 mg** Inicial ICSC: 0,4-0,8 mg/h** Rescate (bolos): 2,5-5 mg** Máxima diaria: 160-200 mg
Levomepromazina* (ampollas 25 mg/1 ml)	Inducción (bolos): 12,5-25 mg Inicial ICSC: 100 mg/día Rescate (bolos): 12,5 mg Máxima diaria: 300 mg

FARMACOS

El Midazolam es la droga de primera elección, las ampollas son de 15mg/ml y de 5mg/5ml.

La inducción se realiza con bolos de 2.5 a 5 mg que puede repetirse de acuerdo a la respuesta cada 30 min. Luego continuar con infusión continua de 30 a 45 mg día que se ajustará según respuesta. Deben rescates con bolos de 2.5 a 5 mg iv o sc. La dosis máxima de Midazolam es de 200 mg/día.

En el caso de los pacientes que se sedan por delirium refractario el fármaco de primera elección es la Levomepromazina. Las ampollas son de 25mg/ml. La dosis inicial será de 6.25 a 12.5 mg sc o iv, continuando con infusión continua o en bolos cada 8 hs de 25 a 75 mg dosis diaria. La dosis máxima de Levomepromazina es de 300 mg.

Cuando no se logra sedación con fármacos descritos, el Fenobarbital es el fármaco de elección. Se puede administrar por vía sc o iv. Se deben suspender el Midazolam o Levomepromazina indicados previamente.

Se inicia con bolo de inducción de 100 mg y luego perfusión de 600 mg día sc o iv.

Se deben indicar rescates con 50 mg de Fenobarbital (iv o sc lento) y reducir a la mitad la dosis de morfina si el paciente la estuviera recibiendo. La dosis máxima de Fenobarbital es de 1200 mg/día.

Deben mantenerse los analgésicos que el paciente estuviera recibiendo, así como asociar anticolinérgicos como la butilioscina para manejo de los estertores agónicos.

COMUNICACIÓN Y DUELO

Lic. Psic. Ana García Pérez

La comunicación en Medicina se ha transformado en un desafío en la formación de los profesionales, en especial en Oncología y Cuidados Paliativos cobran una especial relevancia. Numerosos estudios plantean que influye en la salud de los pacientes sobre diversos aspectos, como el estado emocional, la resolución de los síntomas, el estado funcional y el dolor.

Beneficios de una comunicación efectiva:

- **Mejor control de síntomas.** Es imposible el control de los síntomas sin una comunicación efectiva, siendo ésta un componente de la terapéutica que con mucha frecuencia es "administrada en dosis subóptimas".
- **Mayor bienestar emocional.** La comunicación reduce el malestar psicológico y permite transmitir expectativas realistas que favorecen la adaptación a la enfermedad y aumenta el compromiso de los pacientes en los cuidados.
- **Favorece la esperanza realista:** Una buena comunicación, permite involucrar al paciente y su familia y facilita los procesos adaptativos, aspecto que facilita el abordaje de la situación clínica.

• Comunicación del Diagnóstico:

Habilidades Comunicacionales:

Escucha activa: Escuchar es un comportamiento activo que favorece la comprensión con el interlocutor.

Empatía: Es la capacidad de ponerse en el lugar del otro y entender sus emociones y motivaciones. "entiendo que se sienta así por lo que le estoy diciendo".(AMF 2010;6(3):134-141).

Aspectos a tener en cuenta:

Lo que sabe el paciente. Lo que quiere saber. Lo que le preocupa. ¿Qué ha estado pensando mientras esperaba los resultados?" ¿Cómo preferiría que nos manejemos con la información? ¿Desea que le expliquemos en detalle los tratamientos posibles?

Si conoce al paciente por primera vez y debe darle una mala noticia, hágalo en más de una entrevista.

El paciente olvida el 40% de la información recibida y más si han sido malas noticias.

(J Clin Oncol. 2017 Nov 1;35(31):3618-3632.doi:10.1200/JCO.2017.75.2311.Epub 2017Sep11./Patient-Clinician Communication: American Society of Clinical Oncology Consensus Guideline).

Aspectos comunicacionales en pacientes oncológicos avanzados:

Planificación del Tratamiento: Antes de discutir las opciones de tratamiento específicas con el paciente, se sugiere aclarar los objetivos del tratamiento (cura vs prolongación de la supervivencia vs mejora de la calidad de vida) para que el paciente entienda los resultados probables y pueda relacionar los objetivos del tratamiento con sus objetivos de atención.

Discusión del pronóstico: Evite dar pronósticos precisos, en general no se cumplen y le generan mucha ansiedad al paciente. La capacidad de los clínicos para comunicar información pronóstica se complica aún más debido a la disponibilidad de nuevos tratamientos. (Cancer. 2008 Oct 1;113 (7Suppl): 1897-910).

Toma de decisiones sobre la línea de quimio con fin paliativo: Involucrar al paciente en el proceso favorece la decisión ante la toma de decisiones complejas.

DUELO

Es una reacción adaptativa natural, normal y esperable ante la pérdida de un ser querido.

El duelo no es una enfermedad aunque resulta ser un acontecimiento vital estresante de primera magnitud por el que atravesamos.

No se debe medicar a menos que estén presentes alteraciones severas en sus conductas basales durante un tiempo que perjudique al doliente.

Si bien es un proceso normal que se transita con los afectos, si los dolientes lo requieren se puede sugerir intervenciones psicoterapéuticas de apoyo.

Respuestas emocionales comunes:

- anestesia emocional
- conmoción, incredulidad y/o negación (muerte inesperada)
- Ansiedad de la separación del ser amado (preocupación por el ser amado y frecuentes imágenes intrusivas de muerte).
- Llanto, tristeza, insomnio, anorexia, fatiga, anhedonia, alucinaciones, retener objetos o lugares asociados con el fallecido.

- El Duelo normal ocurre en el 50% al 85% de las personas después de una pérdida, tiene una duración limitada, comienza poco después de la pérdida y se resuelve en gran medida dentro del primer o segundo año.

Algunas diferencias entre duelo normal y el duelo patológico:

En el Duelo, la tristeza ante la pérdida tiende a disminuir con el tiempo y ocurre en oleadas que se desencadenan por pensamientos o recordatorios de la persona fallecida. (el cumpleaños, los días importantes compartidos, fiestas tradicionales, etc) estos actúan como desencadenantes para que los sentimientos resurjan con mayor fuerza. El apoyo social y familiar, juega un rol clave en este proceso.

El Duelo Patológico sin embargo, tiende a ser más persistente y dominante. La pérdida inunda la vida cotidiana del doliente: los sentimientos y las conductas se alteran, se incrementan los sentimientos de inutilidad, hay un peor funcionamiento laboral e interpersonal. Los dolientes suelen agregar enfermedades orgánicas y tienden al aislamiento social.

- El abordaje de CP tiene un rol muy importante en la prevención del Duelo Complicado, ya que la identificación precoz de los dolientes que pueden desarrollar Duelos complicados en el contexto familiar, se transforma en una intervención clave en la prevención.

Recomendaciones iniciales para el manejo de los eventos adversos más frecuentes de la inmunoterapia en el tratamiento del cáncer.

Osvaldo Arén, Rubén Kowalyszyn, Luis Ubillos, Carlos Rojas, Amada Andersen, Mauricio Burotto.

Centro de Investigación Clínica Bradford Hill, Santiago, Chile; Instituto Multidisciplinario de Oncología. Clínica Viedma S.A., Viedma, Río Negro, Argentina; Servicio de Oncología Clínica, Hospital de Clínicas, Facultad de Medicina, Udelar, Montevideo, Uruguay; Centro de Investigación Clínica Bradford Hill. Departamento Oncología Clínica, Universidad de los Andes, Santiago, Chile; Departamento de Oncología Clínica, Instituto Nacional del Cáncer, Asunción, Paraguay; Centro de Investigación Clínica Bradford Hill. Departamento Oncología Clínica, Universidad de los Andes, Santiago, Chile.

INTRODUCCION

En los últimos ocho años, la inmunoterapia ha pasado a formar parte del arsenal terapéutico del tratamiento oncológico. Todos los pacientes tratados con inmunoterapia pueden presentar algún tipo de evento adverso inmunorelacionado, que puede poner en riesgo vital al paciente sino son manejados adecuadamente.

Puede afectar a cualquier órgano, desde las primeras semanas, meses o ya finalizado el tratamiento.

DEFINICION

Evento adverso inmunorelacionado: cualquier evento adverso potencialmente causado por un agente inmunoterapéutico.

La inmunoterapia tiene sus propios eventos adversos relacionados con el mecanismo de acción de los anticuerpos monoclonales anti-CTLA-4, anti-PD-1 o anti-PD-L1, reflejando un desequilibrio en los mecanismos de regulación del sistema inmune que se traduce clínicamente por la sobre activación del mismo.

POBLACION DE RIESGO

Paciente que está recibiendo (o recibió) algunos de estos medicamentos para el tratamiento de su cáncer: nivolumab, pembrolizumab, atezolizumab, durvalumab, avelumab, ipilimumab (en monoterapia o en terapia de combinación).

DIAGNOSTICO

Los eventos adversos inmunorelacionados cutáneos (los más precoces), intestinales, endocrinas y hepáticos son relativamente frecuentes, mientras que los eventos adversos

inmunorelacionados renales, cardiovasculares, hematológicas, neurológicas y oftalmológicas son mucho menos frecuentes.

Los eventos adversos inmunorelacionados se clasifican según su severidad en una escala (CTCAE, versión 5.0) que va de 1 a 5 y que aumenta en función de la gravedad. Los eventos adversos de grado 1 se consideran leves, los de grado 2 moderados, los de grado 3 graves, los de grado 4 muy graves y el grado 5 es la muerte del paciente por el evento adverso.

Ante un paciente con cáncer que está recibiendo (o recibió) algún tratamiento con inmunoterapia, pensar que los síntomas/signos pueden no ser progresión de la enfermedad sino:

**Neumonitis
Artritis/Miositis
Miocarditis
Encefalitis/Meningitis
Hipofisitis
Suprarrenalitis**

Alto porcentaje de resolución con adecuado tratamiento

PRUEBAS DIAGNOSTICAS

Radiografía de tórax o T.A.C de Tórax
Hemograma
Creatinina
Glicemia
Perfil hepático
Amilasa / Lipasa
Examen de orina
TSH, T4L, T3
Velocidad de eritrosedimentación
PCR
Otras (según órgano afectado)

ESTRATIFICACION DE LA SEVERIDAD

Establecer el grado de toxicidad de acuerdo a la CTCAE (versión 5.0)

PRURITO

Grado 1: leve o localizado

Grado 2: intenso o disseminado. Cambios cutáneos secundarios al rascado

Grado 3: intenso, disseminado, constante. Limitación de las actividades del autocuidado de la vida diaria.

Grado 4: N/A

EXANTEMA MACULO-PAPULOSO

Grado 1: erupción maculopapular en < 10 % de la superficie corporal (con o sin síntomas)

Grado 2: erupción maculopapular en el 10 % a 30 % de la superficie corporal (con o sin síntomas)

Grado 3: erupción maculopapular en > 30 % de la superficie corporal (con o sin síntomas). Limitación de las actividades de la vida diaria y/o el sueño.

Grado 4: afectación generalizada con exfoliación, vesiculización o ampollas y úlceras. Síndrome de Stevens-Johnson. Riesgo vital.

COLITIS

Grado 1: < de 4 deposiciones al día, sobre el valor basal.

Grado 2: de 4 a 6 deposiciones al día, sobre el valor basal.

Dolor abdominal, mucus, sangre en la heces.

Grado 3: 7 deposiciones o más al día, sobre el valor basal. Limita actividades básicas diarias, dolor abdominal severo, signos peritoneales.

Grado 4: Paciente en riesgo vital. Perforación intestinal. Intervención urgente.

HEPATITIS

Grado 1: AST o ALT < 3 veces el límite superior normal (si valor basal normal) y/o Bilirrubina 1.5 veces el valor normal superior (si valor basal normal)

Grado 2: AST o ALT de 3 a 5 veces el límite superior normal (si valor basal normal) y/o Bilirrubina de 1.5 a 3 veces el valor normal superior (si valor basal normal)

Grado 3: AST o ALT de 5 a 20 veces el límite superior normal (si valor basal normal) y/o Bilirrubina de 3 a 10 veces el valor normal superior (si valor basal normal)

Grado 4: AST o ALT > 20 veces el límite superior normal (si valor basal normal) y/o Bilirrubina > 10 veces el valor normal superior (si valor basal normal)

NEFRITIS

Grado 1: Creatinina > 1.0 a 1.5 veces del valor superior normal

Grado 2: Creatinina > 1.5 a 3 veces del valor superior normal

Grado 3: Creatinina > 3 a 6 veces del valor superior normal

Grado 4: Creatinina > a 6 veces del valor superior normal

TRATAMIENTO

La piedra angular del tratamiento son los glucocorticoides, que deben instaurarse precozmente, a partir del Grado 2.
Ver figuras 1, 2 y 3

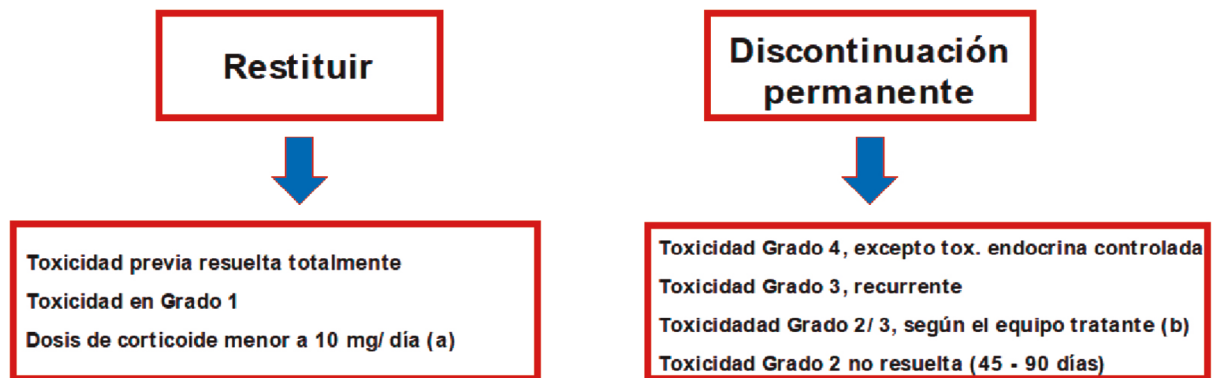
Figura 1

Manejo general según el grado de severidad



Figura 2

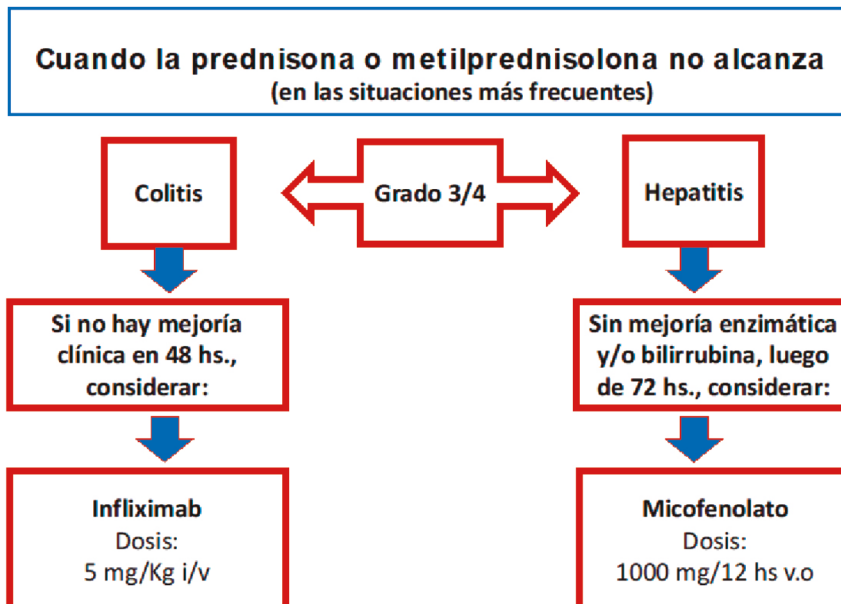
Recomendaciones para restituir o discontinuar el tratamiento



(a) No se ha demostrado que el uso de corticosteroides para tratar los eventos adversos inmunorelacionados reduzca la eficacia antitumoral.

(b) El equipo tratante, resolverá la discontinuación permanente, dado las condiciones del paciente, el fármaco y el evento adverso presentado.

Figura 3



Nota: se desaconseja el uso de infliximab en hepatitis inmunomediada

COMENTARIO FINAL

La presente guía de referencia rápida tiene por objetivo orientar a los médicos no familiarizados en el diagnóstico y manejo de eventos adversos inmunorelacionados (médicos generales, médicos de familia, médicos paliativistas, médicos internistas y médicos de urgencias). Hasta ahora lo más frecuente de ver en su práctica clínica con respecto al tratamiento del cáncer ha sido la toxicidad de los tratamientos quimioterápicos. La indicación de inmunoterapia aumentará exponencialmente en los próximos años, por tanto también el número, variación y complejidad de los eventos adversos inmunorelacionados. La presente guía no pretende sustituir, sino complementar, la oportuna evaluación del oncólogo médico responsable de la prescripción de la inmunoterapia.

BIBLIOGRAFIA

- 1- NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Management of Immunotherapy-Related Toxicities Version 2.2019- April, 2019.
 - 2- Thompson JA1, Schneider BJ2, Brahmer J3, Andrews S4, Armand P5, Bhatia S1, et al. Management of Immunotherapy-Related Toxicities, Version 1.2019. J Natl Compr Canc Netw. 2019 Mar 1;17(3):255-289
 - 3- Puzanov I, Diab A, Abdallah K, Bingham CO 3rd, Brogdon CS, Dadu R, et al Managing toxicities associated with immune checkpoint inhibitors: consensus recommendations from the Society for Immunotherapy of Cancer (SITC). J Immunother Cancer. 2017 Nov 21;5(1):95.
 - 4- Brahmer JR, Lacchetti C, Schneider BJ, Atkins MB, Brassil KJ, Caterino JM, et al. Management of Immune-Related Adverse Events in Patients Treated with Immune Checkpoint Inhibitor Therapy: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline. J Clin Oncol 2018; 36:1714-68.
 - 5- Grupo de Trabalho da Sociedade Brasileira de Oncologia Clínica. Diretrizes brasileiras de manejo de toxicidades imunomediadas associadas ao uso de bloqueadores de correceptores imunes. Braz J Oncol. 2017; 13(43):1-15.
 - 6- Arén O . Integrando los inhibidores de los puntos de control inmunológicos (anti PD-1/PD-L1) en el tratamiento del cáncer de pulmón no células pequeñas metastásico. Rev Oncol Méd. 2017; 9(1):9-14.
 - 7- Reynolds K, Thomas M, Dougan M . Diagnosis and management of hepatitis in patients on checkpoint blockade. Oncologist 2018; 23: 991–7.
 - 8- Woodcock V, Payne M. Immuno-Oncology agent immune-related adverse event clinical guideline. Version 1.0. April 2017. Disponible en: <http://tvscn.nhs.uk/wp-content/uploads/2018/11/Immunotherapies-toxicity-guideline-final-2017.pdf> Fecha de consulta: 13/8/2019
 - 9- Haanen J B A G , Carbone F, Robert C, Kerr KM, Peters S, Larkin S, ET AL. Management of Toxicities from immunotherapy: ESMO Clinical Practice Guidelines. Ann Oncol. 2017; 28 (Sup. 4): iv119–iv142.
 - 10- Motzer RJ, Rini BI, McDermott DF, Arén Frontera O, Hammers HJ, Carducci MA, et al. Nivolumab plus ipilimumab versus sunitinib in first-line treatment for advanced renal cell carcinoma: extended follow-up of efficacy and safety results from a randomised phase 3 trial. Lancet Oncol (aug, 2019). doi.org/10.1016/S1470-2045(19)30413-9
- Fecha de consulta: 23/08/2019

Cáncer de Pulmón Oligometastásico.

Un cambio en los paradigmas donde tratamientos radicales locales y la integración de nuevas modalidades terapéuticas pueden lograr la curación.

Mónica Rondan, Wilson Golomar, Mauricio Luongo, Emilio Durand, Margarita García Fontes, Marisa Dinardi, Eduardo Lasalvia. Unidad de Oncología Torácica del Instituto Nacional del Cáncer.

Introducción:

El cáncer de pulmón es la primera causa de morbilidad por cáncer en el mundo.

En un reporte de Globocan se observa que es muy similar la incidencia y la mortalidad en las áreas geográficas del mundo donde el cáncer de pulmón es más frecuente.

En general la presencia de metástasis a distancia indica una enfermedad incurable que se debe tratar de manera paliativa, por lo general con quimioterapia.

Sin embargo, un pequeño subgrupo de pacientes se presenta con un número limitado (por ejemplo, uno a tres) sitios metastásicos.

Esto se conoce como enfermedad oligometastásica, y existe una amplia evidencia de que un abordaje terapéutico con intención curativa puede tener éxito.

El más común de los casos corresponde a pacientes con CPCNP y metástasis cerebrales aisladas. El número de metástasis cerebrales no es crucial, siempre y cuando cada una se pueda tratar de manera radical y definitiva.

Asimismo se debe realizar una investigación del mediastino exhaustiva, la presencia de metástasis ganglionares N2,N3 se considera una contraindicación para el tratamiento con intención curativa.

Se entiende por enfermedad oligometastásica, si bien no hay una única definición, aquel Cáncer que coloniza hasta tres sectores ya sea en un mismo órgano o en órganos diferentes, de la economía.

La incidencia de la enfermedad oligometastásica aumenta cada día más en virtud de una mayor atención y medios diagnósticos más adecuados.

Así del 7% diagnosticado en 1991 pasamos al 25% en series actuales.

De hecho, la 8va edición del TNM subclasifica al estadio IV en M1a, para pacientes con derrame pleural o pericárdico maligno o nódulos en el pulmón contralateral, M1b para pacientes con una metástasis a distancia confinada a un

solo órgano y en M1c con múltiples metástasis en uno o varios órganos, reconociendo el valor pronóstico específico de la oligometástasis.

La enfermedad oligometastásica puede presentarse al debut, como oligopersistencia, como oligorecurrencia o como oligoprogresión

Material y métodos.

Hemos revisado nuestra casuística de la Unidad de Oncología Torácica del Instituto Nacional del Cáncer encontrando múltiples casos de CPCNP que reúnen las características como para ser considerados oligometastásico.

De todas las HC revisadas aproximadamente 300, encontramos 42 que reunían las características de la definición de oligometastásicos.

Estos 42 pacientes incluyeron un grupo etario que va desde los 40 a los 80 años, predominando en hombres 33 casos y 9 casos en mujeres.

Los sitios de oligometástasis fueron encéfalo 14 casos, suprarrenal 11, hepáticas 8, huesos 5 y otros sitios 4 casos.

La histología mostró 22 casos escamosos y 13 casos adenocarcinoma, no concluyente en 2 casos.

Discusión:

Oligometástasis es aquella diseminación a distancia limitada a un escaso número de metástasis hasta 3, y el porcentaje de CPCNP que las padecen aumenta progresivamente. Esto se debe a mayor atención y métodos de estudio más adecuados, y se pasó del 7% descrito en 1991 al 25 % en las series actuales, donde el 80 % de las metástasis se confinan como lesiones únicas en hueso, hígado, cerebro, suprarrenales y pulmón contralateral.

De hecho, esta nueva realidad ha provocado que la 8va edición del TNM distingue entre pacientes con nódulos contralaterales y bilaterales M1a, de metástasis única confinada a un órgano único M1b, a metástasis múltiples M1c. Por lo cual la presencia de oligometástasis tiene un valor pronóstico específico.

Conceptualmente y de aquí el cambio de paradigmas, el paciente oligometastásico puede ser rescatado y curado con tratamientos ablativos locales.

La afectación ganglionar mediastínica impacta desfavorablemente en el pronóstico. Paradójicamente el tamaño T del tumor primario no influyó, pero el tratamiento activo sobre el tumor primario y sus metástasis mejoró la supervivencia.

El CPCNP no es una enfermedad única, más allá de que sea escamoso o adenocarcinoma, su comportamiento engloba tumores con tendencia al crecimiento local pero propensos a la progresión oligometastásica progresiva.

La expansión clonal define el cambio de comportamiento de un tumor a partir de clones mejor adaptados para la supervivencia y permite la utilización de tratamientos locales en las oligometástasis.

Podemos definir cuatro escenarios de enfermedad oligometastásica.

- 1) Sincrónica (de debut) al diagnóstico del primario.
- 2) Foco activo residual tras el tratamiento efectivo de metástasis múltiples, (oligoresidual).
- 3) Recidiva en la enfermedad curada (oligorreurrencia).
- 4) Foco de progresión en un paciente metastásico cuya enfermedad sistémica está controlada (oligoprogresión).

En las cuatro formas de presentación la aplicación de terapias ablativas, cirugía, radiocirugía, sobre la oligometástasis tiene como objetivo prolongar la sobrevida e incluso curar algunos pacientes que se presentan como oligometastásicos.

La cronología de aparición de la oligometástasis tiene implicancia en la sobrevida y en el porcentaje de curaciones. Así la oligorreurrencia tiene mejor pronóstico que la enfermedad al debut o la oligoresidual.

La oligometástasis al debut puede incluir pacientes de buen pronóstico como aquellos de mal pronóstico que solo por una cuestión de tiempo se detectaron en una fase de oligometastásicos.

La afectación única metastásica es un factor de buen pronóstico frente a las múltiples lesiones u órganos afectados en CPCNP.

La histología escamosa parece entrañar un peor pronóstico que los adenocarcinomas.

La afectación ganglionar mediastínica es un factor de mal pronóstico.

Resumiendo, la afectación mediastínica, el mal PS, la histología escamosa y el número de órganos afectados son factores de pronóstico ominoso.

A mayor intervalo de tiempo entre la aparición del tumor y la oligometástasis parece existir mayor beneficio de las terapias.

En pacientes oligometastásicos de debut, el tratamiento local con intención radical, mejora la supervivencia, en un metanálisis el 34% de los pacientes tratados radicalmente beneficiaron la SG.

Entendemos por tratamientos potencialmente radicales a la cirugía y la radioterapia estereotáxica corporal (SABR). La radioterapia SABR implica administrar fracciones de RDT en múltiples haces sobre un volumen muy delimitado administrando dosis ablativas sobre la lesión limitando las recibidas en los tejidos circundantes.

También la ablación por radiofrecuencia mediante una sonda insertada en la lesión, transmite ondas de alta frecuencia que producen necrosis celular coagularía por hipertermia.

Se usa en metástasis pulmonares y hepáticas.

La crioablación destruye la lesión mediante frío extremo. En series autopsicas se encontró metástasis cerebrales en el 30 al 55 % en CPNM y un 3,2% como enfermedad residual oligometastásica y su tratamiento de elección es la resección quirúrgica SABR.

La elección de RDT holocraneana es controvertida ya que mejora el control local a costa de un mayor deterioro cognitivo.

En general se aborda primero la lesión cerebral y luego el tumor pulmonar primitivo.

Respecto a las metástasis suprarrenales son frecuentes y la suprarrenalectomía fue un procedimiento habitual de tratamiento en nuestra casuística con excelente evolución. Si la metástasis suprarrenal es homo lateral a la lesión pulmonar tiene mejor pronóstico. La sobrevida a 5 años fue del 34% a cinco años.

Las lesiones óseas únicas se tratan con SBRT.

Las lesiones hepáticas las hemos tratado con resección de un segmento hepático hasta una hemihepatectomía, y en todos los casos los pacientes siguen vivos al momento de esta publicación.

Conclusión

Un escenario al que cada vez se asiste más es el de la aplicación de terapias locales ablativas para superar la oligoprogresión de pacientes cuya enfermedad metastásica es controlada por un tratamiento sistémico eficaz.

La mayoría de los pacientes con CPCNP metastásicos con largas estabilizaciones son aquellos con mutaciones del EGFR, o del ALK, ROS1, o BRAF recibiendo inhibidores de la enzima tirosin kinasa específicos.

Alcanzan medianas de sobrevida libres de progresión de 24 meses y supervivencias de 32 meses.

Las principales explicaciones que justifican la oligoprogresión durante el tratamiento con un ITK son:

Que el CPCNP suele ser heterogéneo, y por lo tanto la resistencia puede limitarse a ciertas localizaciones metastásicas.

Que el desarrollo de resistencias secundarias no se produce en todas las metástasis por igual y la realización de biopsias en estas localizaciones en oligoprogresión son raras y la localización de mutaciones de K Ras, T790M, podrían ayudarnos a comprender este comportamiento biológico del CPCNP oligometastático.

Por lo tanto, antes de suspender un ITK por oligoprogresión es recomendable utilizar terapias locales y mantener la terapia sistémica hasta que sea imprescindible utilizar fármacos contra la enzima de resistencia T790M.

La universidad de Colorado reportó la viabilidad del tratamiento local de la oligoprogresión y del mantenimiento de la terapia sistémica en pacientes con CPCNP metastásicos con traslocación ALK tratada con Crizotinib y mutación del EGFR en tratamiento con TKI.

La traslocación ALK aparece en un 3 a 7% de pacientes y traduce un comportamiento agresivo.

El tratamiento con Crizotinib consigue una sobrevida de 11 meses, pudiéndose beneficiarse de tratamientos ablativos sobre oligometástasis aumentando la sobrevida a 28 meses. La RDT y la radiocirugía sin suspender el tratamiento sistémico es la clave para aumentar la sobrevida.

No obstante, el desarrollo de nuevos ALK-TKI de segunda y tercera generación como Alectinib y Lorlatinib está des-

plazando el papel de la RDT, debiendo reservarla para una segunda recaída o para lesiones únicas resistentes.

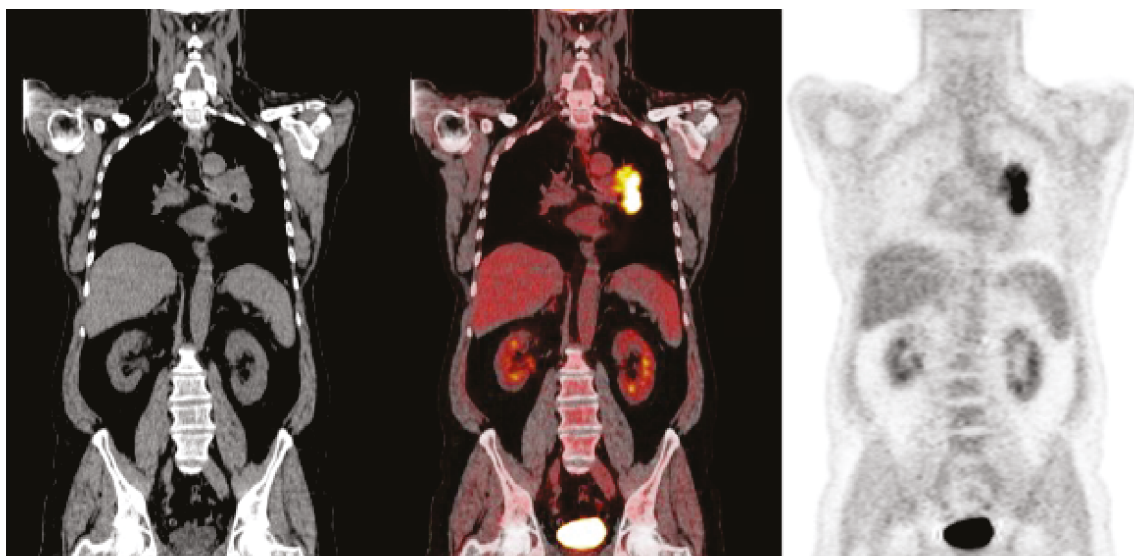
La inmunoterapia anti-PDL1 (Nivolumab, Pembrolizumab) y Atezolizumab o Durvalumab consiguen estabilizaciones prolongadas como los TKI.

Para finalizar no podemos omitir el efecto abscopal de la RDT que con su capacidad inmunogénica sobre la Apoptosis radica, produce un aumento del PDL1 y sustenta la racional para combinar la Radioterapia y la Inmunoterapia.

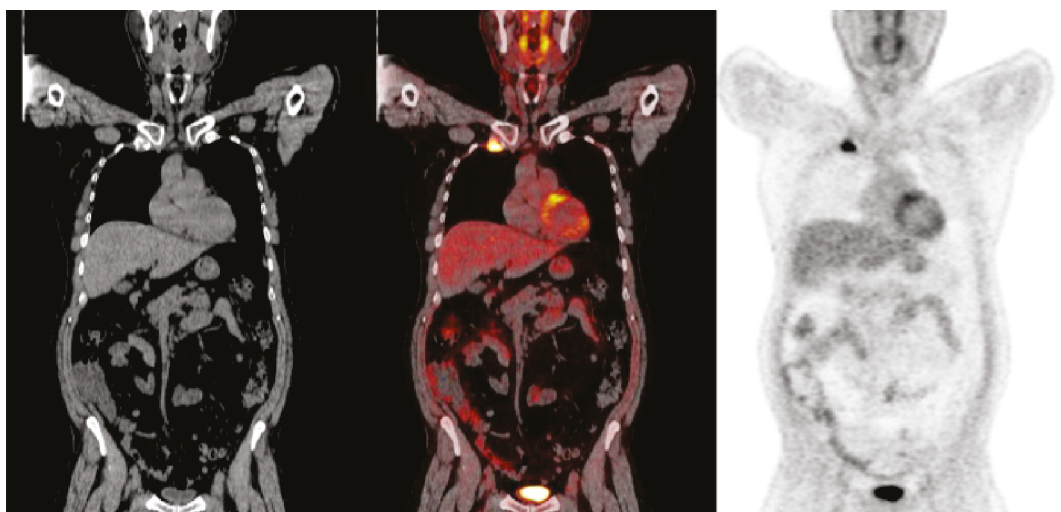
Referencias

- Arrieta O., Barrón F., Maldonado F., Cabrera L., Corona -Cruz J.F., Blake M., Ramírez -Tirado L.A., Zatarain-Barrón Z.L., Cardona A., García O., Aren 1) O., De la Garza J., en Radical consolidative treatment provides a clinical benefit and long term survival in patients with synchronous oligometástasis non small cell lung cancer: A plasencia II study. 1/9- 9/9
- 2) Senan S., Ricardi U., Guckenberger M., en Oligometástasis disease 479-494 in The IASLC Multidisciplinary Approach to Thoracic Oncology
- 3) Marquez Medina D., García García Y., Oligometastatic Disease, Advanced training course in Lung Cancer.
- 4) DeVita, Hellman, Rosenberg Oligometástasis 526-527
- 5) Hellman S., Weichselbaum RR., Oligometastases. J.Clin.Oncol. 1995;13:8-10
- 6) Juan O., Popat S., Ablative Therapy for Oligometastatic NSCLC. Cli.Lung Cancer 2017;18:595-606
- 7) Lucchi M., Dini P., Ambrocio M.C., et al. Metachronous adrenal masses in resected NSCLC. Eur J. Cardiothorac Surg 2005;27:753-6
- 8) Sperduto P.W., Yanj TJ., Beal K., et al. Estimated survival in NSCLC with brain metastases. JAMA Oncol 2017;3:827-31.

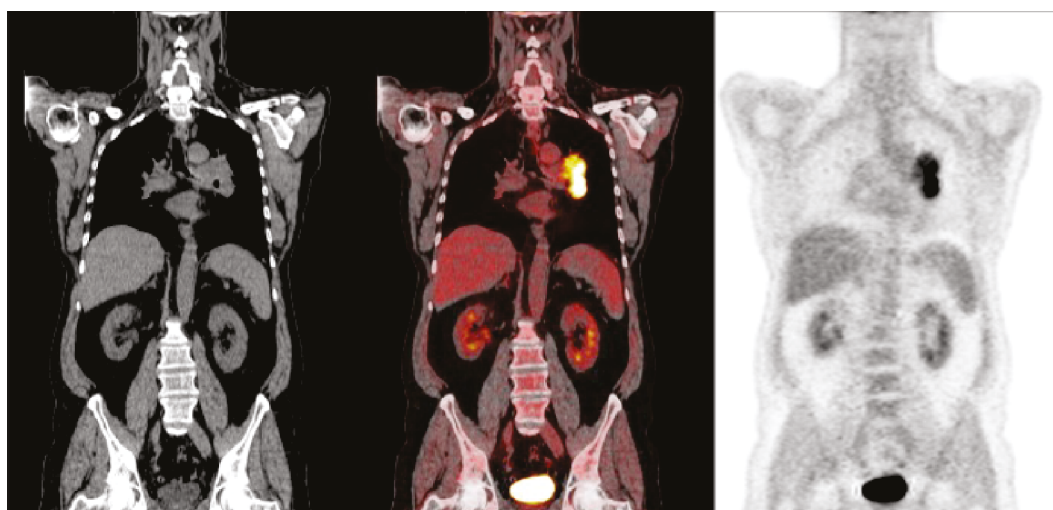
J. P. 1^{er} PET 22/3/2013



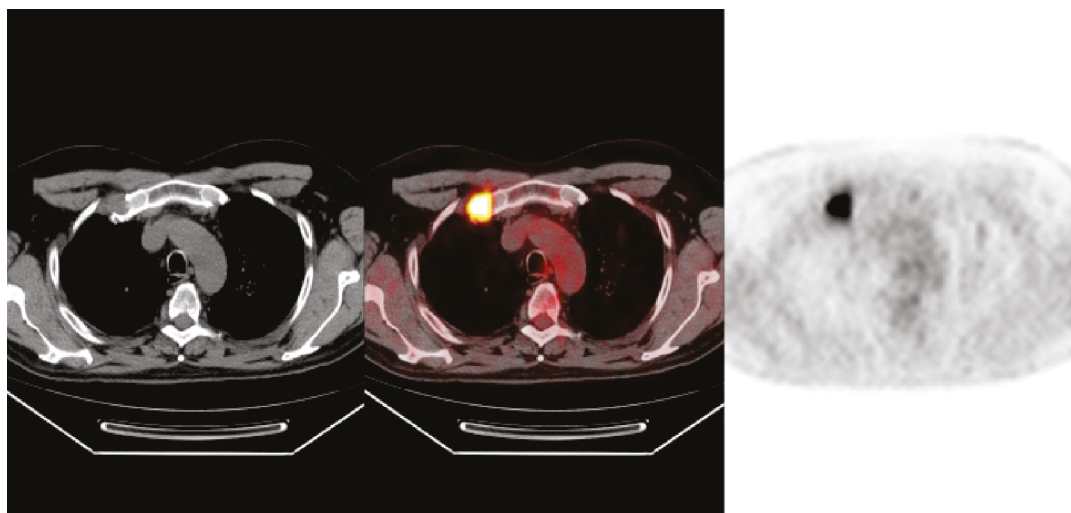
J. P. 1^{er} PET 22/3/2013



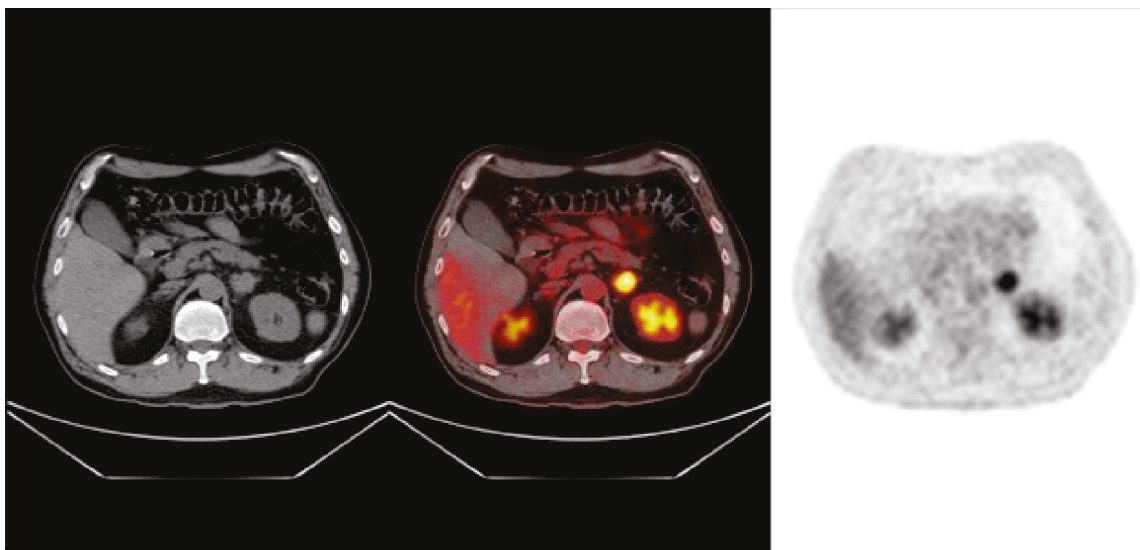
J. P. 1^{er} PET 22/3/2013



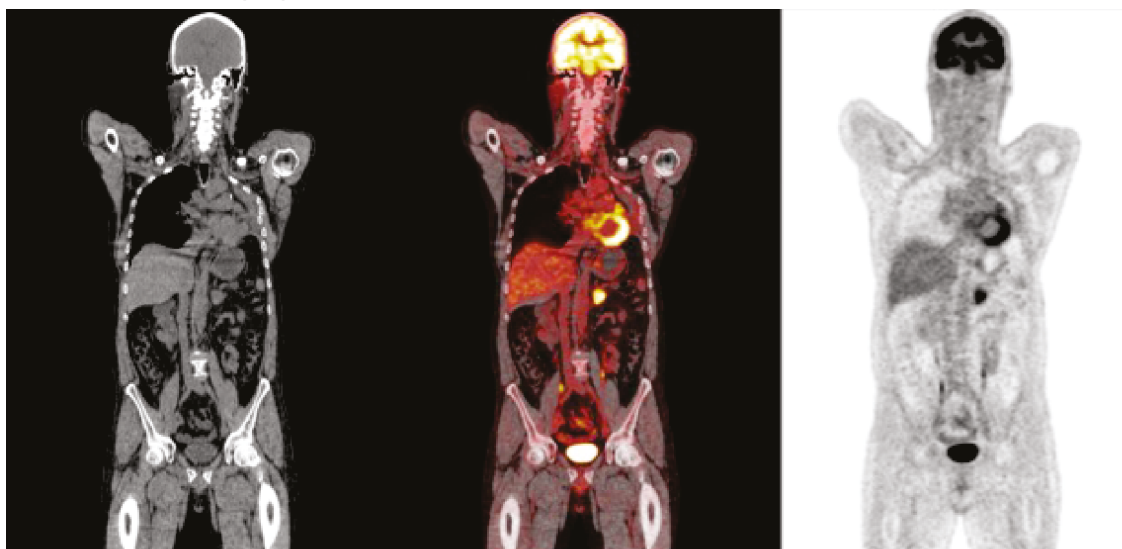
J. P. 1^{er} PET 22/3/2013



J. P. 2^{do} PET TC



J. P. 2^{do} PET TC 27/12/20 17



J. P. 2^{do} PET TC 27/12/20 17

