



## Informes SIIC

### ● TERAPIA DE RADIACION DE INTENSIDAD MODULADA EN EL CANCER DE PROSTATA

#### *Análisis de las ventajas de esta técnica por sobre la radiación convencional*

Houston, EE.UU :

La aplicación de la terapia de radiación de intensidad modulada en los pacientes con cáncer de próstata parece lograr una mejor concentración de la radiación hacia el tejido afectado con una menor irradiación de las estructuras normales circundantes, lo que resulta en menor toxicidad.

Fuente científica:

[**Cancer Investigation** 22(6):913-924, 2004] – aSNC

Autores

Teh B, Amosson C, Mai W y colaboradores

El tratamiento del cáncer de próstata se ha visto modificado sustancialmente con la introducción de la tecnología que permite el enfoque de la radiación sólo hacia el objetivo y la evitación de las estructuras normales. El cáncer de próstata es el cáncer no cutáneo más frecuente en los hombres. Las opciones terapéuticas incluyen la conducta expectante, la prostatectomía radical, la terapia radiante, la ablación hormonal, o una combinación de estas modalidades. A su vez, también existen múltiples opciones entre los pacientes que reciben terapia de radiación. Estas incluyen la braquiterapia, el marco de radiación externa convencional, el marco de protones, la conformación tridimensional y, más recientemente, la terapia de radiación de intensidad modulada (TRIM). La introducción de las técnicas de tres dimensiones han permitido aumentar las dosis dirigidas al objetivo y reducir la afectación de las estructuras normales. Dentro de estas técnicas, la TRIM logra la distribución de isodosis de radiación de forma cóncava, y permite la intensificación o aumento de las dosis con una minimización de la morbilidad. Esta técnica emplea marcos de radiación no uniformes, y requiere previamente a su realización del diseño de un patrón de depósito de las dosis y de un patrón de evitación de éstas. Queda así establecida una variación en la intensidad de la radiación entre los marcos. La TRIM puede ser aplicada al cáncer de próstata; este tipo de cáncer resulta óptimo para esta terapia por varios motivos. En primer lugar, dosis mayores dirigidas al objetivo son necesarias para un mejor control del tumor. En segundo lugar, el aumento de las dosis ha sido limitado previamente por el tejido normal. En tercer lugar, la próstata se encuentra rodeada por estructuras que pueden tolerar dosis modestas de radiación, y, por último, puede ser inmovilizada o localizada para el tratamiento diario. De manera similar a la tomografía computada, el tratamiento es brindado de forma axial, con el movimiento del paciente hacia adentro o afuera del dispositivo y los campos abiertos o cerrados según la rotación de la máquina. La inmovilización puede dividirse en dos partes: la posición del paciente y el movimiento de la próstata. El paciente se recuesta en posición prona en un dispositivo. La inmovilización de la próstata es esencial, ya que se ha demostrado su movimiento con la respiración, la capacidad vesical y el llenado rectal, y éste puede llegar hasta 2 cm. Los métodos empleados para inmovilizarla son la máscara pélvica, la colocación de marcadores radioopacos visualizados electrónicamente o un globo rectal, que es inflado una vez insertado. En todas las visualizaciones axiales está delineado el volumen del objetivo por tratar. El volumen por irradiar incluye el tamaño del tumor más 5 mm de margen en todas direcciones. Las dosis medias empleadas son de 76 a 78 Gy. Se dice que la TRIM consiste en un tratamiento de "planeamiento inverso", ya que comienza

con la distribución de las dosis mediante las imágenes por tomografía computada, y luego se determinan los campos por irradiar y la modulación de la intensidad. Las terapias radiantes tridimensionales han logrado reducir la toxicidad producida por la intolerancia a la radiación de los tejidos normales. Dentro de ellas, la TRIM la ha logrado reducir aún más, mediante la evitación de las estructuras no afectadas. Sin embargo, debido a la extrema proximidad de la uretra, su evitación no es posible. La TRIM también se usa posteriormente a la prostatectomía. En estos casos, el delineamiento del objetivo es aún más complejo, las dosis medias son de 60 a 66 Gy y la toxicidad aguda genitourinaria resulta menor que en la TRIM primaria. Los autores concluyen que la TRIM está ganando aceptación en la comunidad de proveedores de terapia radiante. Este técnica, que es la culminación de los recientes avances técnicos, ha permitido la intensificación de las dosis hacia los objetivos específicos y la reducción de la toxicidad en los tejidos normales. Sin embargo, señalan que aún son necesarios más datos referidos a la toxicidad tardía y al control bioquímico de esta moderna técnica terapéutica.

---

## CARACTERÍSTICAS DE LA RECURRENCIA DE CÁNCER DE MAMA LUEGO DE TRATAMIENTO CONSERVADOR

### *Estudio de incidencia y evolución en 1 448 pacientes*

Royal Oak, EE.UU :

Las características de la recurrencia de cáncer de mama luego de su tratamiento conservador parecen variar con el tiempo. Durante los primeros 5 años después de la terapia radiante, la recurrencia en la mama contralateral parece ser más frecuente que en la ipsilateral. Transcurrido este periodo, las tasas de incidencia de ambas localizaciones parecen igualarse.

Fuente científica:

[*International Journal of Radiation Oncology Biology Physics* 60(3): 731-740, Nov 2004] – aSVC

Autores

Krauss D, Kestin L, Mitchell C y colaboradores

Las tasas y características de la recurrencia del cáncer de mama ipsilateral varían con el tiempo. Luego de 5 años, se acercan a las tasas de aparición de cáncer de mama contralateral. El tiempo de aparición de la nueva lesión parece ser el predictor más confiable de pronóstico de la recurrencia ipsilateral. La terapia conservadora de la mama ha demostrado una evolución equivalente a la mastectomía en términos de control locorregional y sobrevida. Sin embargo, este tratamiento ha traído el dilema acerca de cómo dirigirse a las recurrencias cuando éstas aparecen en una mama previamente tratada con terapia radiante. Se han hecho intentos de caracterizar a las recurrencias ipsilaterales de cáncer de mama como recurrencias verdaderas o nuevos tumores primarios. Los parámetros empleados, como localización de la recurrencia o histología del tumor, no parecen proveer una caracterización definitiva de una nueva lesión maligna identificada en una mama ya tratada. Se ha sugerido que la recurrencia ipsilateral ocurrida en un largo intervalo de tiempo desde la aparición del tumor índice se asocia con un mejor pronóstico que cuando la recurrencia ocurre en un lapso de tiempo menor. Además, se ha observado que los nuevos tumores primarios tienden a aparecer más tarde con respecto a la terminación del tratamiento radiante que las verdaderas recurrencias. Con el objeto de probar estos puntos, los autores del presente artículo realizaron una revisión de su base de datos para definir las características de la recurrencia ipsilateral de cáncer de mama y correlacionarlas con la aparición de lesiones que representan, casi con seguridad, un nuevo tumor primario: el cáncer de mama contralateral. Entre los años 1980 y 1997, un total de 1 448 pacientes con carcinoma mamario invasivo de estadio I/II fueron tratadas con cirugía conservadora y terapia de radiación con una mediana de dosis total >60 Gy. Las recurrencias ipsilaterales fueron analizadas en términos de su localización, es decir, si aparecían en el mismo cuadrante o si lo hacían remotamente a la lesión índice. La evolución se correlacionó con las tasas de aparición de cáncer de mama contralateral. La mediana de

seguimiento fue de 8.5 años. Se observaron 79 nuevas lesiones ipsilaterales y 98 contralaterales durante todo el periodo estudiado, correspondiendo a los 5, 10 y 15 años, unas tasas de 2%, 7% y 10% para las ipsilaterales y de 4%, 9% y 12% para las contralaterales, respectivamente. El 74.7% de las lesiones ipsilaterales estaban localizadas en el mismo cuadrante de la lesión original, y el 25.3% en otro lugar. Las tasas correspondientes a los 5, 10 y 15 años para las lesiones del primer grupo fueron de 2%, 5% y 8%, y para el segundo grupo, de 0.1%, 2% y 3%, respectivamente. Las medianas de tiempo para la aparición de una nueva lesión ipsilateral fue de 6.5 años, para una lesión en el mismo cuadrante que el tumor original fue de 5.7 años, para una lesión distante de la original fue de 7.4 años y para una lesión contralateral, de 5.2 años. Entre los años 0 y 5 de seguimiento, las lesiones nuevas distantes de la original representaron el 7% del total de las nuevas lesiones ipsilaterales; entre los años 5 y 10, representaron el 39%, y entre los años 10 y 15, el 27%. La aparición de una nueva lesión contralateral tenía más probabilidad de ocurrir en los primeros 5 años de seguimiento que la ipsilateral, ya que el 63.3% de ellas aparecieron en este intervalo. No se observaron diferencias significativas en las tasas de sobrevida entre los distintos tipos de lesiones. En un análisis multivariado, sólo el tiempo reducido de la recurrencia del tumor se observó como adversamente asociado con la sobrevida. Los autores concluyen que las recurrencias ipsilaterales del cáncer de mama dentro del mismo cuadrante de la lesión original ocurren más precozmente que aquellas que aparecen en otro lugar. Estas últimas parecen ser poco frecuentes durante los primeros 5 años. Con respecto a la aparición de nuevas lesiones contralaterales, éstas parecen ocurrir con más frecuencia dentro de los primeros 5 años. Después de transcurrido este tiempo, las incidencias de aparición de una lesión ipsilateral y de aparición de una contralateral parecen ser aproximadamente iguales.

---

## SIGNOS Y SINTOMAS MAS FRECUENTES EN LA PRESENTACION DEL CANCER DE OVARIO

*Estudio en 107 mujeres con diagnóstico de esta entidad realizado en EE.UU*

Rochester, EE.UU :

En una gran proporción de mujeres con cáncer de ovario de estadios tempranos, los síntomas más frecuentes son poco específicos: urinarios y abdominales difusos. La distensión abdominal y el aumento de su circunferencia corresponden a estadios más avanzados. La demora en el diagnóstico parece producirse por factores tanto de la paciente como del sistema de salud.

Fuente científica:

[**Mayo Clinic Proceedings** 79(10):1277-1282,Oct 2004] – aSNC

Autores

Yawn B, Barrette B y Wollan P

Los estadios I y II del cancer de ovario parecen asociarse a síntomas, pero pocos de estos síntomas parecen estar directamente relacionados con los órganos de la reproducción o son únicos de este tipo de cáncer. Un intervalo largo entre los primeros signos y síntomas del cáncer ovárico y su diagnóstico parecen asociarse con factores tanto del paciente como del sistema de salud. El cáncer ovárico es la quinta causa de muerte por cáncer entre las mujeres norteamericanas. De un 60% a 75% de las pacientes se encuentran en el estadio III ó IV al momento del diagnóstico. Dos factores han sido señalados como los causantes de la demora en el diagnóstico. Por un lado, la falta de un método de pesquisa confiable y costo-efectivo. Por el otro, existe la presunción que este cáncer es asintomático en sus estadios tempranos. Algunos estudios realizados señalan que las mujeres con este tipo de cáncer pueden presentar síntomas semanas o meses antes de su diagnóstico inicial. Desgraciadamente, estos síntomas son comunes a la población general y no están directamente asociados con el cáncer ovárico. Un grupo de investigadores norteamericanos llevó a cabo el presente estudio con el objeto de evaluar en una cohorte de mujeres con diagnóstico de cáncer ovárico realizado entre los años 1985 y 1997 los signos y síntomas, el

tiempo entre el comienzo de los signos y síntomas y el diagnóstico y los factores asociados con esta última relación. Fueron analizados los registros médicos de todas las mujeres residentes de una comunidad de Minnesota, EE.UU, que recibieron el diagnóstico de cáncer ovárico durante el periodo mencionado anteriormente. De cada una de estas pacientes fue evaluada la información registrada de dos años antes del momento del diagnóstico: razones de las consultas médicas, presencia de dolor abdominal, fatiga, pérdida de peso, dolor, etc. De las 107 mujeres que recibieron el diagnóstico de cáncer de ovario durante este periodo, el síntoma más frecuente fue el dolor abdominal de tipo calambre. Los síntomas urinarios y el dolor abdominal resultaron los síntomas más comunes en las pacientes con estadio I y II de la enfermedad, mientras que el dolor abdominal y el aumento de la circunferencia abdominal fueron los más frecuentes en las pacientes con estadio III y IV. Aproximadamente un 15% de los tumores fueron hallados durante evaluaciones de rutina o durante un procedimiento realizado por otro problema. Menos del 25% de los síntomas estaban relacionados directamente con la pelvis o eran tradicionalmente ginecológicos. Las demoras de las pacientes en consultar al médico ante la presencia de los síntomas, aspectos relacionados con el sistema de salud, falla del médico en el seguimiento de la paciente y la falta del retorno de la paciente a la consulta fueron factores asociados con un tiempo prolongado entre la clínica y el diagnóstico. Los autores concluyen que una gran proporción de pacientes con cáncer de ovario presenta signos y síntomas semanas o meses antes de recibir el diagnóstico de la entidad. Aquellas pacientes con tumores en estadios tempranos parecen presentar síntomas urinarios, dolor abdominal vago o agrandamiento ovárico hallado durante un procedimiento ginecológico realizado por otra causa. El diagnóstico rápido se asocia con la aparición de distensión abdominal. La ascitis causante de este signo clínico corresponde a tumores de estadio III y IV. Los autores sugieren que ante aquellos síntomas urinarios y abdominales recurrentes, inexplicables y sin solución debería investigarse la presencia del cáncer de ovario como su causante.

---

## QUIMIOTERAPIA INTRAARTERIAL Y EMBOLIZACION EN TRATAMIENTO DEL CARCINOMA OVARICO

### *Estudio de su impacto en la cirugía citorreductiva posterior*

Tianjin, China :

En las pacientes con carcinoma ovárico epitelial de estadio III ó IV, la quimioterapia intraarterial con platino y la embolización a través de las ramas anteriores de las arterias iliacas internas bilaterales antes de la realización de la cirugía citorreductiva parece lograr un alto porcentaje de respuesta, una mayor sobrevida y un mayor impacto citorreductor posoperatorio que en aquellos casos donde no se realiza.

Fuente científica:

[**Chinese Medical Journal** 117(10):1547-1551, Oct 2004] – aSNC

Autores

Liu E y Mi r

La quimioterapia neoadyuvante basado en el platino y la embolización a través de las ramas anteriores de las arterias iliacas bilaterales parece ser un tratamiento alternativo para las pacientes con carcinoma ovárico epitelial avanzado en quienes es reducida la probabilidad de una cirugía citorreductiva óptima. El tratamiento del cáncer ovárico epitelial se ha estandarizado, pero en aquel de estadio avanzado no se han podido lograr resultados óptimos, ya que, después de una cirugía citorreductiva tradicional, parece quedar un tumor residual > a 2 cm. El objetivo de la cirugía citorreductiva, o de una citoreducción óptima, es la resección de todo el cáncer de las cavidades pélvica y abdominal, con el objeto de aumentar la eficacia de la terapia adyuvante adicional. La quimioterapia neoadyuvante es la quimioterapia de la enfermedad local que resulta difícil de manejar sólo con cirugía o radiación. La quimioterapia basada en el platino es la terapia

adjuvante más efectiva luego de la cirugía. Debido a que las metástasis pélvicas y abdominales del cáncer ovárico usualmente resultan en una resección incompleta del cáncer, la quimioterapia neoadjuvante ha sido empleada en forma creciente para los casos de este cáncer en estadio III y IV. El propósito de este trabajo, realizado en Rumania, fue evaluar el papel de la quimioterapia neoadjuvante por infusión intraarterial y de la embolización a través de las ramas anteriores de las arterias ilíacas internas bilaterales en el tratamiento del carcinoma ovárico epitelial avanzado. Fueron incluidas 85 pacientes con carcinoma ovárico epitelial en estadio III ó IV, las cuales fueron divididas de manera aleatoria en dos grupos. El grupo en estudio, que incluyó 42 pacientes, recibió quimioterapia basada en platino y embolización a través de las ramas anteriores de las arterias ilíacas internas bilaterales, antes de la cirugía citorreductiva. Posteriormente, continuaron con 7 cursos de quimioterapia con platino cada 4 semanas. Las restantes 43 pacientes representaron al grupo control; ellas fueron sometidas a cirugía citorreductiva y luego a 8 cursos de quimioterapia con platino cada 4 semanas. En ambos grupos se analizaron las tasas de cirugías citorreductivas óptimas, de sobrevida, la pérdida de sangre durante la operación y el tiempo quirúrgico. Se observó que en el grupo en estudio la tasa de reducción óptima luego de la quimioterapia basada en platino y la embolización a través de las ramas anteriores de las arterias ilíacas internas bilaterales fue de 71.43%, mientras que el porcentaje de éxito para el grupo control fue de 48.83%. La pérdida hemática y el tiempo operatorio fueron significativamente menores en el grupo en estudio en comparación con el grupo control. En el grupo en estudio, el tiempo promedio de sobrevida fue de 33.66 meses, con una mediana de sobrevida de 26 meses y una mediana de intervalo de tiempo libre de enfermedad de 18.20 meses. Por su parte, el grupo control mostró un promedio de sobrevida de 32.38 meses, una mediana de sobrevida de 25 meses y una mediana de intervalo tiempo sin enfermedad de 14.20 meses. Los autores concluyen que existe una alta tasa de respuesta a la quimioterapia con platino y a la embolización a través de las ramas anteriores de las arterias ilíacas internas bilaterales en las mujeres con cáncer ovárico epitelial de estadio III ó IV. En comparación con aquellas que no se someten a este tratamiento previamente a la cirugía citorreductiva, las primeras parecen mostrar una mayor sobrevida y un porcentaje de casos de citorreducción óptima significativamente superior. La infusión intraarterial de quimioterapia y la embolización requieren internación y tiempo; sus potenciales complicaciones, que incluyen trombosis arterial y linfedema, deben ser consideradas con el objeto de reducir los efectos adversos e incrementar el impacto terapéutico.

---

## DESCRIBEN NUEVAS TECNOLOGIAS EN EL DESARROLLO DEL TRATAMIENTO CONTRA EL CANCER

### *Avances en las técnicas genómicas y proteómicas*

Bethesda, EE.UU :

La determinación de los perfiles genéticos y de señales proteínicas en las muestras de tumores humanos, por medio de las modernas técnicas basadas en el microarreglo, parece asociarse con la evolución y la resistencia terapéutica de la enfermedad oncológica y podría conducir al diseño de terapias individualizadas para cada paciente.

Fuente científica:

[**European Journal of Cancer** 40(17):2623-2632,Nov 2004] – aSNC

Autores

Wulfkuhle J, Espina V, Liotta L y Petricoin E

Hoy puede visualizarse, en el futuro de la medicina, el empleo de tecnologías que determinen el estado de expresión genética y de señales proteínicas en muestras tumorales y, sobre la base de estos resultados, el diseño de tratamientos personalizados. El desarrollo de tecnologías basadas en el microarreglo para la caracterización de tumores, tanto a nivel genómico como al proteómico, ha tenido un significativo impacto en el campo de la oncología. La determinación del perfil de

expresión genética de varios tejidos tumorales humanos ha permitido la identificación de patrones de expresión relacionados con la evolución de la enfermedad y la resistencia a las drogas, así como el descubrimiento de nuevos objetivos terapéuticos y el conocimiento de la patogénesis de las enfermedades. En la presente revisión, sus autores analizan los trabajos recientes acerca de la determinación del perfil genómico y proteómico del cáncer, los cuales están acercando la medicina hacia las terapias personalizadas, y exponen las limitaciones que aún deben superarse para lograr este objetivo. Uno de los primeros pasos en el camino hacia los tratamientos individualizados contra el cáncer es el análisis a gran escala de la expresión genética utilizando la tecnología de arreglo del ADN. Actualmente, pueden acomodarse más de 30 000 oligonucleótidos o ADN, y los niveles de expresión de los genes pueden compararse entre distintas muestras. Los estudios pioneros en la demostración de la capacidad de la determinación del perfil molecular en la predicción y discernimiento acerca de las clases y evoluciones de los tumores fueron realizados en leucemias y linfomas. Además de contar con fines diagnósticos y pronósticos, esta tecnología es enfocada con fines terapéuticos, para el desarrollo de drogas y el estudio de la sensibilidad y resistencia de los tumores. De esta manera, se han identificado nuevos objetivos terapéuticos y han aparecido agentes dirigidos para el tratamiento contra el cáncer, como el trastuzumab para el cáncer de mama y ovario con sobreexpresión de ErbB2. La transcripción del perfil genómico muchas veces no se correlaciona con el estado funcional de las proteínas codificadas, por lo que provee poca información sobre las interacciones proteínicas. Por esto, surgieron las tecnologías de microarreglos proteínicos, como los arreglos proteínicos de fase reversa, que brindan la oportunidad de determinar el perfil de los tejidos por medio del análisis de la actividad de los caminos de las señales dentro de poblaciones celulares aisladas. Esta tecnología puede ser empleada para identificar pacientes que podrían beneficiarse con modalidades terapéuticas específicas y para monitorear la respuesta al tratamiento en muestras obtenidas durante éste o después de finalizado. La aplicación rutinaria de las tecnologías de microarreglos genómicas y proteómicas en la práctica clínica requerirá de esfuerzos importantes para estandarizar las técnicas, las variables de control y referencia y las herramientas analíticas empleadas. También será necesaria una validación extensiva e independiente mediante bases de datos grandes y de poder estadístico. Los autores concluyen que la inclusión de técnicas de determinación del perfil molecular genómicas y proteómicas en ensayos clínicos podría acercar el conocimiento a la realidad del tratamiento diseñado para cada paciente sobre la base de la clasificación molecular detallada de su tumor. De esta manera, podrían lograrse la mayor eficacia y la menor toxicidad posibles.