



Volumen 17, Número 2, Junio 2006

Informes SIIC

AVANCES EN LA QUIMIOTERAPIA DE LOS TUMORES CEREBRALES

Estudio de revisión sobre los artículos publicados y los que se encuentran en curso de desarrollo

Rotterdam, Países Bajos:

Si bien para los gliomas anaplásicos de alto grado de malignidad recientemente diagnosticados la temozolomida se ha convertido en la droga estándar, se encuentran en curso ensayos para evaluar el papel de la quimioterapia en los gliomas de bajo grado de malignidad; asimismo, no existe actualmente quimioterapia estándar disponible para los gliomas altamente anaplásicos que no responden a la terapia de primera línea basada en la temozolomida.

Fuente científica:

[**European Journal of Cancer** 42(5):582-588, Mar 2006] – aSNC

Autores

van den Bent M, Hegi M, Stupp R

En el presente estudio de revisión se destaca que para los glioblastomas diagnosticados recientemente, la combinación de quimioterapia con temozolomida diaria y radioterapia, seguida por 6 ciclos de quimioterapia adyuvante mejora la supervivencia global; se encuentran en curso estudios clínicos que evalúan el papel de la quimioterapia para los gliomas de bajo grado de malignidad y, en el caso de los gliomas altamente anaplásicos en los que fracasa la terapia basada en la temozolomida, no existe terapéutica estándar disponible.

Los estudios clínicos realizados entre 1970 y 1990 sobre los gliomas malignos establecieron claramente el papel de la radioterapia en el tratamiento de los gliomas anaplásicos, pero no pudieron lograr aumento de la supervivencia con el agregado de la quimioterapia. Fueron necesarios metaanálisis en más de 3 000 pacientes para demostrar que el agregado de la quimioterapia podía mejorar la supervivencia a los 2 años desde sólo el 5% hasta el 15% o 20%. En los últimos años el papel de la quimioterapia en los gliomas se vio renovado, principalmente debido al reconocimiento de la sensibilidad a las drogas de los oligodendrogliomas *1p/19q loss*, y a la disponibilidad de la temozolomida, un nuevo agente alquilante con buena penetración en el sistema nervioso central.

La temozolomida se ha convertido en la droga estándar para el tratamiento quimioterápico de los gliomas con alto grado de malignidad. El empleo de este agente citotóxico que presenta la capacidad de atravesar la barrera hematoencefálica, en combinación con la radioterapia, ha tenido gran impacto sobre la progresión y la supervivencia de los pacientes con glioblastomas. Los estudios moleculares demostraron que las características específicas del tumor, como por ejemplo la presencia de un gen *MGMT* silencioso, permiten ajustar el tratamiento a nivel individual. Se encuentran en fase de planeamiento nuevos estudios para confirmar esos hallazgos, los que permitirían desarrollar estrategias con el objetivo de deplecionar de *MGMT* los tumores no metilados empleando esquemas de tratamiento más agresivos, pero también mediante la evaluación del papel de la terapéutica adyuvante luego de completar la quimioirradiación. Los progresos actuales en el tratamiento de los gliomas malignos deberían enfatizar en las acciones tendientes a mejorar la evolución de los individuos con tumores cerebrales. La optimización de los agentes y esquemas quimioterápicos actuales, y la combinación con nuevas moléculas citotóxicas y dirigidas al blanco tumoral mantienen un promisorio interés. La estrecha interacción e integración entre los hallazgos de laboratorio y los de la investigación clínica permitirán identificar nuevas drogas terapéuticas, y constituyen un prerrequisito para las

decisiones de tratamiento individuales en el futuro. El estudio aleatorizado en curso *EORTC/NCIC* en los gliomas de bajo grado de malignidad constituye un buen ejemplo de lo anteriormente expresado.

Los autores concluyen que el manejo óptimo de los pacientes con tumores cerebrales requiere un abordaje integrado y multidisciplinario. A pesar de los progresos recientes y de la exitosa introducción de la temozolomida en la práctica clínica, se requiere todavía más investigación y desarrollo de agentes adecuados para el tratamiento, y los estudios correlativos de laboratorio ayudarán a la mejor comprensión de los éxitos y los fracasos, agregan.

ACTUALIZAN TERAPIAS BASADAS EN EL OXALIPLATINO

Estudio de revisión sobre esa droga y la combinación con bioterapias

Villejuif, Francia:

Las terapéuticas basadas en el oxaliplatino y sus combinaciones con las bioterapias ocupan un lugar prometedor para el tratamiento de las neoplasias fundamentalmente del tubo digestivo, tanto de las formas metastásicas como en terapia adyuvante.

Fuente científica:

[**Bulletin du Cancer** 93(Supl.):59-63, Feb 2006] – aSNC

Autores

Ducieux M, Malka D, Boige V y colaboradores

Los autores realizan un estudio de revisión acerca de las terapias anticancerosas dirigidas a un blanco terapéutico basadas fundamentalmente en el oxaliplatino, especialmente para el tratamiento de las neoplasias del tubo digestivo. Entre las distintas quimioterapias para el cáncer colorrectal, el oxaliplatino ocupa un lugar de elección tanto para el tratamiento de las formas metastásicas como para la terapéutica adyuvante. La aparición de las terapias dirigidas contra un blanco y la demostración de su eficacia en el cáncer colorrectal avanzado, plantean el problema de su interés en combinación con los esquemas basados en el oxaliplatino.

El único anticuerpo antiangiogénico con eficacia probada y autorización de comercialización para el tratamiento del cáncer colorrectal metastático es el bevacizumab, lo que permite administrarlo como terapia de primera línea con cualquier quimioterapia basada en el 5-fluorouracilo (5FU); a medida que transcurre el tiempo se demuestra que la combinación de esta droga, el ácido polínico y el oxaliplatino, denominada esquema Folfox, asociado con el bevacizumab, presenta mejor eficacia que el Folfox solo. En el campo de las bioterapias, un amplio estudio ha utilizado el esquema Folfox asociado o no al PTK-ZK, que es un inhibidor de la tirosinquinasa del receptor angiogénico implicado en la neoformación vascular y el fenómeno metastático, sin observarse diferencias significativas con respecto a la utilización de la asociación con un placebo.

Las 2 principales moléculas para las cuales se han informado resultados promisorios en estudios de fase III para las metástasis del cáncer colorrectal, han sido objeto de ensayos en fases más tempranas de la enfermedad, y el bevacizumab se encuentra actualmente en curso de desarrollo como tratamiento adyuvante en 4 estudios que reúnen entre 2 500 y 3 750 pacientes.

Para el cáncer de páncreas se observaron resultados prometedores con el agregado de oxaliplatino a la gemcitabina; la asociación de gemcitabina y erlotinib ha demostrado ser superior a la gemcitabina sola, incluyendo las cifras de supervivencia global.

En los casos de carcinoma hepatocelular, fue informado actualmente 1 sólo ensayo de fase II que combina un tratamiento basado en el oxaliplatino y la bioterapia, con la asociación de gemcitabina, oxaliplatino y bevacizumab; incluyó a 27 pacientes y las toxicidades principales fueron de tipo hematológico, con 2 respuestas terapéuticas de tipo menor y 2 estabilizaciones.

Los autores concluyen que el lugar de las combinaciones de terapias dirigidas a blancos específicos basadas en el oxaliplatino debería aumentar rápidamente en los próximos años. Los principales protocolos que emplean esta droga en el cáncer colorrectal son fácilmente combinables con 1 o 2 bioterapias de cualquier tipo. Por otra parte la asociación Gemox, que constituye también una terapia eficaz para diferentes neoplasias del tubo digestivo pero particularmente en el cáncer del páncreas y las vías biliares puede, debido a su eficacia y buena tolerancia, ser la base de nuevas

combinaciones con terapéuticas dirigidas.

Existe por lo tanto, agregan, un porvenir prometedor y abierto para todos esos esquemas terapéuticos que combinan el oxaliplatino y las terapias dirigidas.

EL CLODRONATO COMO TERAPIA ADYUVANTE ADICIONAL EN EL CANCER DE MAMA PRIMARIO

Londres, Reino Unido:

El agregado de 1600 mg/d de clodronato oral durante 2 años a la terapia adyuvante estándar para el cáncer de mama puede reducir en forma significativa la aparición de metástasis óseas en un periodo de 5 años.

Fuente científica:

[**Breast Cancer Research** 8(2)Mar 2006] – aSVC

Autores

Powles T y colaboradores

Introducción

La terapia adyuvante para el cáncer de mama primario operable representa un gran adelanto en el tratamiento de esta enfermedad, que se asocia con mejoría significativa de la supervivencia global y de la supervivencia libre de recaídas. En las pacientes con cáncer de mama, el hueso constituye el sitio más frecuente de recurrencia a distancia y parece ser el lugar de metástasis que presenta menor beneficio de la quimioterapia adyuvante. En varios modelos experimentales en animales, los agentes antiosteolíticos –como los bifosfonatos– han demostrado prevenir la aparición de metástasis óseas. Los bifosfonatos ejercen sus efectos antiosteolíticos mediante la inhibición de la actividad de los osteoclastos. Este es el mecanismo postulado para la prevención de metástasis experimentales. Los resultados de varios estudios controlados con placebo han demostrado la reducción de complicaciones óseas en pacientes con cáncer de mama metastásico mediante el empleo de clodronato oral, ibandronato oral y pamidronat o intravenoso. El primero también se asoció con reducción de la incidencia de metástasis óseas en mujeres con cáncer de mama avanzado y con cáncer de mama primario.

Los autores realizaron un estudio aleatorizado, a doble ciego y controlado con placebo para determinar si el tratamiento con 1 600 mg/d de clodronato oral por 2 años junto con la terapia adyuvante estándar podría reducir la incidencia de metástasis óseas en pacientes con cáncer de mama primario, estadio I-III.

Materiales y métodos

En total fueron incluidas 1 069 pacientes con cáncer de mama primario operable confirmado por histología o citología, con ausencia de metástasis, entre 1989 y 1995. El tratamiento principal consistió en cirugía o radioterapia con quimioterapia o terapia endocrina sistémica o sin ella. Los criterios de exclusión fueron: enfermedad renal, hepática u ósea no maligna, antecedentes de neoplasia o de empleo de bifosfonatos.

Este estudio multicéntrico fue diseñado para determinar si el clodronato oral durante 2 años podría reducir la aparición de metástasis óseas en el periodo de 5 años. Se evaluó la presencia de metástasis óseas en las pacientes a los 2 y 5 años y en caso de indicación clínica. Los estudios de laboratorio se repitieron cada 3 meses durante el primer año y cada 6 meses durante los años siguientes de estudio. La determinación de la supervivencia se realizó al finalizar el estudio (30 de junio de 2000; seguimiento medio: 5.6 años). Las pacientes fueron asignadas al azar a clodronato oral o placebo. Los estudios previos a la aleatorización incluyeron: historia clínica completa, función hematológica, renal y hepática, niveles urinarios de calcio, hidroxiprolina y creatinina, radiografías óseas y centellograma óseo. En ciertos casos también se realizó tomografía computarizada (TC) y resonancia magnética nuclear (RMN). Los estudios radiológicos para detectar metástasis óseas fueron repetidos al final del periodo de tratamiento de 2 años y luego del periodo de estudio de 5 años. En caso de recaída, las pacientes recibieron terapias locales o sistémicas de acuerdo con los

protocolos de tratamiento del centro. En caso de aparición de metástasis óseas, la droga en estudio -clodronato oral o placebo- fue suspendida y la terapia con bifosfonatos pudo administrarse para el tratamiento de las metástasis óseas de acuerdo con el criterio del investigador.

El criterio de valoración principal fue el tiempo hasta la aparición de la primera metástasis ósea en el período de 5 años. Los criterios de valoración secundarios incluyeron supervivencia global y la aparición de recaídas no esqueléticas.

Las metástasis óseas fueron diagnosticadas mediante centellograma óseo, radiografías, TC o RMN. La fecha de la primera recaída ósea fue determinada como la fecha del primer estudio anormal en pacientes con confirmación posterior de recaída ósea metastásica. El colapso vertebral requirió confirmación de metástasis ósea con RMN o TC. Las metástasis no óseas fueron clasificadas como metástasis de tejidos blandos (piel, ganglios o mama) o viscerales (pulmón, pleura, hígado o sistema nervioso central). La fecha de la primera prueba diagnóstica positiva indicó la fecha del evento.

La incidencia de eventos adversos y de anomalías en estudios de laboratorio fue evaluada cada 3 meses durante el primer año de tratamiento y cada 6 meses durante los años 2 a 5.

Resultados

La media de edad de las pacientes fue de 52.8 años para el grupo que recibió clodronato y de 52.7 años para el grupo tratado con placebo. Aproximadamente 50% de las mujeres en cada grupo eran posmenopáusicas y más del 60% presentaban estadios II y III.

Del grupo tratado con clodronato ($n = 530$), 51 presentaban metástasis óseas; 6, fractura no vertebral; 3, hipercalcemia; 2, compresión de la médula espinal; 1, cirugía ósea y 24 recibieron radioterapia. Del grupo que recibió placebo ($n = 539$), 73 presentaban metástasis óseas; 16, fractura no vertebral; 11, hipercalcemia; 5, compresión de la médula espinal; 4, cirugía ósea y 47 recibieron radioterapia.

El agregado de clodronato oral a la terapia adyuvante para el cáncer de mama redujo en forma significativa el riesgo de metástasis óseas en 31% en los 5 años de estudio (51 pacientes frente a 73 pacientes tratadas con placebo, $p = 0.043$). Durante los 2 años de tratamiento con clodronato, las pacientes presentaron una reducción del riesgo de metástasis óseas del 45% ($p = 0.031$).

Durante los 5 años de estudio, sólo 6% de las pacientes con enfermedad en estadio I presentaron metástasis óseas en comparación con 15% de aquellas con enfermedad en estadio II y 34% de las pacientes en estadio III.

En los 5 años de estudio, las pacientes con enfermedad en estadio II/III tratadas con clodronato presentaron una reducción del riesgo de presentar metástasis óseas del 41% ($p = 0.009$); durante el período de 2 años con tratamiento, el riesgo se redujo en un 50% ($p = 0.020$).

Para las 51/530 pacientes tratadas con clodronato y 73/539 de aquellas que recibieron placebo que presentaron metástasis óseas, se observó reducción del número de eventos óseos en las pacientes tratadas con clodronato (29/530; 5.5%) en comparación con aquellas que recibieron placebo (53/539; 9.8%), $p < 0.01$. Sólo 57% de las pacientes que habían recibido terapia adyuvante previa con clodronato presentaron eventos óseos en comparación con 73% de las pacientes con recaídas óseas que recibieron placebo. Esto indica que la terapia previa con clodronato no parece haber comprometido el tratamiento posterior de la recaída de la enfermedad ósea metastásica.

Respecto de las metástasis no esqueléticas durante los 5 años de estudio, no se observaron diferencias significativas en la aparición de metástasis viscerales para las pacientes asignadas a clodronato: 79 mujeres frente a 94 tratadas con placebo (*hazard ratio* [HR] = 0.84, intervalo de confianza del 95% [IC]: 0.62 a 1.13; $p = 0.24$). También se observó una reducción no significativa en las metástasis viscerales en las mujeres en estadio II/III que recibieron clodronato: 64 pacientes frente a 81 asignadas a placebo (HR = 0.77, IC: 0.56 a 1.07; $p = 0.12$).

Se observó una reducción del riesgo de muerte del 23% en todas las pacientes y una disminución del 26% en el subgrupo de mujeres con enfermedad en estadio II/III, aunque no alcanzaron significación estadística debido al análisis múltiple.

En general, no se comunicaron eventos adversos farmacológicos graves. La droga en estudio fue interrumpida en forma temprana por eventos adversos en 13% de las pacientes tratadas con clodronato oral en comparación con 11% de aquellas que recibieron placebo. Si bien los eventos adversos más frecuentes fueron gastrointestinales, la diarrea fue el único en demostrar un incremento estadísticamente significativo en la incidencia en el grupo asignado a clodronato. La diarrea, leve en general, se presentó en 19.9% de las pacientes tratadas con clodronato en comparación con 10% de las mujeres que recibieron placebo ($p < 0.05$). No hubo casos de perforación esofágica, ulceración u osteonecrosis del maxilar superior o inferior, que se habían

observado en relación con otros bifosfonatos.

Discusión

El agregado de 1 600 mg/d de clodronato oral durante 2 años a la terapia adyuvante estándar redujo en forma significativa el riesgo global de metástasis óseas en pacientes con cáncer de mama primario operable durante los primeros 5 años luego del diagnóstico. El impacto de la terapia con clodronato oral sobre las metástasis óseas fue más pronunciado durante el período de tratamiento de 2 años pero persistió durante los 5 años de estudio.

En las pacientes que recibieron clodronato oral previo se observó menor cantidad de eventos óseos metastásicos, lo que apoya el beneficio del empleo en forma adyuvante en comparación con la utilización una vez que se han producido las metástasis óseas. Además, el clodronato en forma adyuvante no mostró ningún efecto deletéreo sobre las metástasis viscerales y la supervivencia global mejoró en forma significativa, lo que demuestra claramente que el tratamiento temprano se asocia con beneficio clínico.

El presente estudio fue a doble ciego, controlado con placebo y de magnitud considerable. Las 2 ramas de tratamiento estaban bien balanceados respecto de los factores pronósticos, que incluyeron el receptor de estrógenos. Por lo tanto, los autores atribuyen al tratamiento con clodronato la reducción significativa en las metástasis óseas y la tendencia hacia la mejoría de la supervivencia global. Además, el tratamiento con este agente, en general, fue bien tolerado.

Conclusión

El agregado de 1 600 mg/d de clodronato oral durante 2 años a la terapia adyuvante estándar para el cáncer de mama puede reducir en forma significativa la aparición de metástasis óseas en un período de 5 años. Este beneficio, junto con la escasa toxicidad y la seguridad del clodronato, apoya su empleo como terapia adyuvante adicional en pacientes con cáncer de mama primario, en particular en aquellas mujeres con elevado riesgo de recaídas metastásicas.

ACTUALIZAN CARACTERÍSTICAS Y MANEJO DEL LINFOMA DE HODGKIN

Descripción de los criterios de diagnóstico y estadificación, y de las opciones terapéuticas

Rochester, EE.UU.:

Los avances en el tratamiento de los pacientes con linfoma de Hodgkin han determinado el aumento de las tasas de curación de esta enfermedad. A pesar de que muchos pacientes responden adecuadamente a las terapias iniciales y presentan remisiones duraderas, otros presentan formas resistentes de la enfermedad, con recaídas aún después de un tratamiento agresivo.

Fuente científica:

[**Mayo Clinic Proceedings** 81(3):419-426, Mar 2006] – aSNC

Autores

Ansell S, Armitage J

El linfoma de Hodgkin (LH) afecta aproximadamente 7 350 nuevos pacientes por año en EE.UU. La incidencia de esta enfermedad varía considerablemente, y la mayor tasa corresponde a los adultos jóvenes y a los pacientes de 55 años o más. Durante los últimos 40 años, los avances en la terapia radiante y en su combinación con quimioterapia han aumentado considerablemente las tasas de curación de los pacientes con LH. Este año, más del 80% de los pacientes menores de 60 años con LH de reciente diagnóstico, presentan la probabilidad de curarse de la enfermedad. La causa del LH aún no se conoce, y no existen factores de riesgo claramente definidos. Los factores asociados con el LH incluyen factores familiares, exposiciones virales y la supresión inmunológica.

Más del 80% de los pacientes con LH presentan linfadenopatía supradiafragmática que frecuentemente comprende el mediastino anterior. Al momento del diagnóstico, los pacientes usualmente presentan compromiso de las regiones cervical, supraclavicular y axilar, mientras que

el área inguinal se afecta con menor frecuencia. Aproximadamente un tercio de los pacientes presentan síntomas sistémicos que incluyen fiebre, sudoración nocturna y pérdida de peso. Muchos pacientes también presentan prurito crónico. El diagnóstico inicial sólo puede realizarse a través de una biopsia. La aspiración o las biopsias con aguja resultan inadecuadas debido a que la arquitectura del nodo linfático resulta extremadamente importante para el diagnóstico preciso y la subclasificación histológica del LH. Para la confirmación diagnóstica, es necesario identificar la célula de Reed-Sternberg dentro del contexto celular de linfocitos normales reactivos, eosinófilos e histiocitos. El LH se compone de 2 entidades distintas: el LH clásico y el menos frecuente LH nodular con predominancia linfocitaria. Originalmente, el LH fue subcategorizado en 4 subtipos principales: esclerosis nodular, con predominancia linfocitaria, con celularidad mixta y con depleción linfocitaria. La clasificación más reciente de la OMS ha combinado la esclerosis nodular, la celularidad mixta, la depleción linfocitaria y la rica en linfocitos bajo la clasificación de LH clásico, y colocó al LH nodular con predominancia linfocitaria en una categoría aparte. Patológicamente, esta última clase carece de las células de Reed-Sternberg, y se caracteriza por una población neoplásica de células grandes con núcleos replegados y lobulados conocidas como células linfocíticas e histiocíticas.

La evaluación precisa del estadio de la enfermedad en los pacientes con LH resulta crítica para la selección de la terapia adecuada. El sistema de estadificación se basa en la cantidad de sitios afectados, si los nodos involucrados se encuentran a un solo o lado del diafragma o en ambos, si los sitios comprometidos son groseros, si existe compromiso extranodal contiguo o diseminado, y si los síntomas sistémicos típicos (llamados B) están presentes. A pesar de que se han identificado varios factores de pronóstico de la evolución clínica del LH, los factores predominantes que determinan la elección del tratamiento son el estadio anatómico y la presencia de síntomas constitucionales. Un tercer factor que potencialmente puede influir en la opción terapéutica es la presencia de enfermedad grosera, definida como un solo sitio de localización de la enfermedad de, por lo menos, 10 cm de diámetro.

Como regla general, los pacientes con LH de estadio temprano son tratados con modalidades combinadas que emplean cursos abreviados de quimioterapia de combinación seguidos de terapia radiante, mientras que los pacientes con enfermedad avanzada reciben un curso más largo de quimioterapia sin radiación. En EE.UU., el régimen más ampliamente usado en estos casos es el ABVD (adriamicina, bleomicina, vinblastina y dacarbazina). En aproximadamente 5% al 10% de los pacientes con LH, la enfermedad es refractaria al tratamiento inicial, y el 10-30% de ellos presentará una recaída luego de la remisión completa inicial. El tratamiento estándar para muchos de estos pacientes es la quimioterapia a altas dosis (QTAD) seguida del trasplante autólogo de células madre (TACM).

Se han producido importantes progresos en el tratamiento de los pacientes con LH, los cuales han determinado el aumento de las tasas de curación. A pesar de que la mayoría de los pacientes responden bien a las terapias iniciales y presentan remisiones de larga duración, un subgrupo de ellos presenta una enfermedad resistente y manifiesta una recaída aún después de la terapia agresiva con altas dosis. Las opciones terapéuticas son limitadas en aquellos pacientes que presentan una recaída luego de la QTAD y el TACM, y para ellos actualmente se requiere de nuevas terapias.

BENEFICIOS DE PRESERVAR LA FERTILIDAD COMO PARTE DEL TRATAMIENTO EN PACIENTES ONCOLÓGICAS JOVENES

La buena respuesta al tratamiento de numerosas neoplasias condujo a los oncólogos a evaluar la preservación de la fertilidad.

Melbourne, Australia:

Los resultados del presente ensayo demuestran que la preservación de la fertilidad en pacientes oncológicas puede disminuir el efecto psicológico del diagnóstico de cáncer.

Fuente científica:

[**ANZJOG** 46(1):15-23, Feb 2006] – aSNC

Autores

Stern C, Toledo M, Gook D, Seymour J

Cada vez con más frecuencia, se observa que niñas y jóvenes logran sobrevivir al cáncer, habitualmente con excelentes expectativas respecto a la calidad de vida; por lo tanto, existe creciente preocupación entre los oncólogos acerca de la preservación de la fertilidad (PF). Los autores comentan que existe poca información respecto a la PF en estas pacientes, por lo que presentan esta revisión en la cual incluyen datos actualmente disponibles en la literatura. Las mujeres con estadios tempranos de cáncer de mama, en un 85% de los casos están libres de enfermedad a los 5 años del diagnóstico; pero en pacientes más jóvenes, usualmente se emplea quimioterapia sistémica adyuvante, que puede ser de dos clases principales: esquemas basados en agentes alquilantes, como el CMF (ciclofosfamida, metotrexato y 5-fluorouracilo), y basados en antraciclinas, como el FAC (5-fluorouracilo, adriamicina y ciclofosfamida); asimismo, la amenorrea relacionada con la quimioterapia (ARQ), se ha investigado como signo de fallo ovárico prematuro (FOP). Los datos disponibles indican que el riesgo de infertilidad depende de la edad, ya que entre mujeres mayores de 40 años, con el uso de CMF, se presentó ARQ en un 76% de los casos; mientras que en menores de 40 años, esta probabilidad era significativamente más baja, con valores promedio de 40%. Con las terapias basadas en antraciclinas, se observó FOP en 0% de las pacientes menores de 30 años, en 33% del grupo de 30 a 39 años, en 96% de las mujeres de 40 a 49 años, y del 100% en las mayores de 50 años.

Los sarcomas óseos y de tejidos blandos son tumores con buenas probabilidades de curación, tratados con cirugía, quimioterapia y radioterapia; en estos casos las drogas más utilizadas son los antimetabolitos como el metotrexato y las antraciclinas, que afectan poco la función ovárica; en consecuencia, no existe gran riesgo para la fertilidad atribuible al tratamiento.

Las neoplasias hematológicas incluyen casos con altas tasas de respuesta al tratamiento y de curación, con regímenes basados en antraciclinas; en consecuencia, como estas drogas afectan poco la función ovárica, si no es necesaria la radioterapia pelviana, el FOP es muy poco frecuente. En cambio, las pacientes con enfermedad de mayor riesgo son tratadas con esquemas de quimioterapia más agresivos, como el BEACOPP (bleomicina, etopósido, adriamicina, ciclofosfamida, vincristina, procarbazona, prednisolona), que se asocian con un riesgo aproximado de infertilidad de 85%. Los informes citados indican que la mayoría de las pacientes mantienen la fertilidad y una función endócrina normal; sin embargo, en casos de recaídas, aunque la curación es posible en más de 50% de los casos con altas dosis de quimioterapia, radiación, y rescate hematológico, el riesgo de FOP es mayor del 90%.

Las técnicas de FIV seguidas de criopreservación embrionaria, antes de la terapia citotóxica, son las que actualmente ofrecen a la paciente oncológica las mayores probabilidades de embarazo, y existe la alternativa de criopreservar ovocitos maduros, obtenidos por estimulación ovárica, pero con resultados poco satisfactorios. La criopreservación de tejido ovárico, técnica que aún está en investigación, parece ser una alternativa prometedora; para realizarla, el tejido ovárico es obtenido por laparoscopia, y congelado, y una vez finalizado el tratamiento oncológico, el tejido se reimplanta, hasta el momento con buenos resultados, tanto respecto en la reaparición de los ciclos, como en cuanto a la fertilidad. Finalmente, se ha propuesto la utilización de análogos de la hormona liberadora de gonadotropinas (GnRH), que inducen menopausia temporaria, durante la cual el ovario estaría protegido de los efectos citotóxicos de la quimioterapia; pero se requieren estudios controlados que confirmen esta presunción.

La noticia de una enfermedad que amenaza la vida, es una situación grave para la mujer joven y su familia; pero las consideraciones acerca de la fertilidad futura, así como las posibilidades de preservarla, puede aminorar el fuerte impacto psicológico de l diagnóstico, e incluso tener efectos beneficiosos. Los autores concluyen que actualmente, la discusión acerca de la PF debería formar parte de todo plan de tratamiento para mujeres jóvenes con cáncer, y recomiendan la cooperación entre oncólogos y especialistas en medicina reproductiva, a fin de ofrecer a estas pacientes las mejores alternativas.

REVISION ACERCA DE LA NEUROTOXICIDAD DEL OXALIPLATINO

Aspectos fisiopatogénicos, de prevención y tratamiento en la toxicidad neurológica periférica de este agente anticanceroso

Angers, Francia:

Si bien las perfusiones de calcio-magnesio constituyen actualmente un abordaje eficaz y bien tolerado para la neurotoxicidad del oxaliplatino, se requieren más estudios que permitan mejor comprensión y prevención de la toxicidad de ese agente anticanceroso.

Fuente científica:

[**Bulletin du Cancer** 9317-22, Mar 2006] – aSNC

Autores

Gamelin L, Boisdrón-Celle M, Morel A, Gamelin E

Si bien se requieren más investigaciones para la mejor comprensión y prevención de la neurotoxicidad a veces muy invalidante del oxaliplatino, su origen se basa en que uno de sus metabolitos, el oxalato, quela el calcio intracelular e interfiere con ciertos canales iónicos que son responsables de las manifestaciones neurosensitivas y musculares a nivel clínico y electromiográfico.

El oxaliplatino es un derivado orgánico del platino que pertenece a la 3ª generación de ese grupo de agentes anticancerosos, obtenido luego del cisplatino y del carboplatino. Fue sintetizado con el objeto de disminuir los problemas de resistencia y toxicidad inducidos por el cisplatino, y el conocimiento de su estructura es importante para comprender mejor los mecanismos implicados en los efectos adversos neurológicos. Inicialmente, la sustitución de 2 radicales amino del cisplatino por un ligando transportador, permitió obtener un compuesto de mayor actividad antitumoral y con ausencia relativa de resistencia cruzada; sin embargo, su aplicación clínica se encontró limitada por la falta de solubilidad en fase acuosa. Ese obstáculo fue eliminado reemplazando los 2 iones de cloro por un ligando hidrolizable como el oxalato, formando así el oxaliplatino.

La neurotoxicidad periférica del oxaliplatino no compromete la vida del paciente, pero puede ser muy importante y a veces invalidante. Produce disminución de la calidad de vida y en ocasiones lleva a reducir la intensidad de dosis del tratamiento; es responsable en algunas circunstancias de la interrupción definitiva del esquema terapéutico, situaciones que resultan absolutamente indeseables para el pronóstico de la enfermedad del paciente.

Generalmente es subestimada ya que el individuo, inicialmente alertado, considera que su aparición es normal y no se queja espontáneamente; si bien el mecanismo fisiopatogénico comprobado es la interferencia con los canales iónicos, no pueden descartarse otros mecanismos aún desconocidos.

Las formas de prevención y tratamiento, basadas en conceptos prácticos y patogénicos, son variables y se encuentran en curso de evaluación; entre ellas se incluyen: 1) modificaciones en la forma de indicación de la droga; 2) administración de moléculas que actúan sobre los canales sódicos como el calcio-magnesio, la carbamazepina, la gabapentina o la venlafaxina; 3) indicación de agentes antioxidantes de detoxificación como el glutatión, la aminofostina, el ácido alfa lipoico o la vitamina E; 4) sustancias activas contra las neuropatías como glutamina y el ácido alfa lipoico; 5) factores neurotróficos y 6) la investigación de análogos del oxaliplatino sin oxalato. Entre todas las medidas mencionadas, señalan los autores, las perfusiones de calcio-magnesio constituyen en la actualidad un abordaje eficaz y bien tolerado.

De todas maneras, resulta claro que si se quiere progresar en la prevención de esta toxicidad en particular, será necesario comprender mejor los mecanismos implicados, efectuar mayor seguimiento de la evaluación clínica regular y continuar investigando abordajes de prevención adaptados al mecanismo de la toxicidad.