



Volumen 17, Número 4, Septiembre 2006

Informes SIIC

BUENA EFICACIA DE LA QUIMIOTERAPIA SOLA PARA EL LINFOMA NO-HODGKIN GASTROINTESTINAL

Comparación retrospectiva de la quimioterapia sola o combinada con cirugía para el linfoma no-Hodgkin gastrointestinal primario

Nueva Delhi, India:

Para los pacientes con linfoma no-Hodgkin gastrointestinal primario, la quimioterapia sola puede constituir una opción con eficacia similar a la resección quirúrgica y permitir la preservación de órganos afectados.

Fuente científica:

[*Indian Journal of Cancer* 43(1):30-35, Ene 2006] – aSNC

Autores

Raina V, Sharma A, Vora A y colaboradores

Entre las opciones terapéuticas para el linfoma no-Hodgkin (LN-H) gastrointestinal primario, la quimioterapia (QT) sola representa una alternativa de la resección quirúrgica y puede permitir la preservación de los órganos afectados. La incidencia del LN-H ha mostrado incremento en las 3 últimas décadas y, entre sus variadas formas de presentación extraganglionar, el compromiso gastrointestinal es el más frecuente. No existe consenso acerca del manejo terapéutico, que incluye la cirugía como tratamiento de elección, la QT posquirúrgica o la radioterapia adyuvante. Dado que el LN-H es una neoplasia altamente sensible a la quimioterapia, se ha cuestionado la necesidad de cirugía radical. Además, no se han realizado estudios que demuestren superioridad de alguna de estas modalidades, sola o en combinación, sobre las demás, en especial desde la disponibilidad de mejores métodos de diagnóstico.

El propósito de este estudio fue evaluar la eficacia de la QT sola para el tratamiento del LN-H gastrointestinal primario, y compararla con aquella de la QT combinada con cirugía. Se analizó retrospectivamente la historia clínica de 77 pacientes con dicho diagnóstico, quienes recibieron tratamiento en 1 hospital de India en el transcurso de 15 años (desde 1986 hasta 2000). A algunas de estas personas se les realizó cirugía en otro centro y constituyeron el grupo de tratamiento combinado. Todos los participantes recibieron QT, independientemente del estadio de la enfermedad. Los pacientes con linfoma de histología indeterminada o con linfocitos B grandes recibieron 6 ciclos de CHOP, y aquellos con linfoma Burkitt, 8 ciclos de MCP 842. Se realizaron exámenes clínicos, bioquímicos y radiológicos antes del inicio del tratamiento y posteriormente cada 3 meses durante el 1^{er} año y luego cada 6 meses hasta el último seguimiento.

La población de estudio mostró edad mediana de 32 años (entre 9 y 80 años). El dolor constituyó el síntoma de presentación más frecuente (81 % de los casos), seguido de fiebre y pérdida de peso en el 54.5 % de las personas y de síntomas de obstrucción intestinal subaguda. El diagnóstico se estableció mediante biopsia endoscópica o guiada con ecografía o tomografía computarizada en el 42 % de los pacientes, y se requirió laparotomía diagnóstica en el 58 % de los casos. El tipo de lesión predominante fue ulceroproliferativa, y su localización mostró distribución similar entre estómago (46.7 %) e intestino delgado y grueso. El 37 % de los sujetos presentaba estadios tempranos de la enfermedad (I y II), en tanto que el 38 % se encontraba en estadio II₂ y el 16 % en estadio IV. Se estableció la presencia de tumores de intermedio a alto grado en 78 % de los casos. El 43 % de los enfermos (33 pacientes) recibieron QT solamente y los demás fueron tratados con QT combinada con cirugía.

A los 5 años, la supervivencia general de los pacientes fue del 65 % y aquella libre de eventos del 72 %. El análisis de los factores pronósticos mostró que las personas que recibían QT sola tenían

una supervivencia del 67 %, comparada con el 60 % al 64 % en las tratadas con QT y cirugía combinadas ($p = 0.05$). No hubo correlación alguna entre la supervivencia y la edad, el género, los síntomas, el estadio, el grado histológico o la localización de la enfermedad GI.

En comparación con los estudios realizados en occidente, el presente trabajo halló igual frecuencia de localización en estómago e intestino y mayor porcentaje de pacientes con enfermedad diseminada. La mayoría de las series de casos notificadas en India son retrospectivas y con pequeño número de participantes, lo cual plantea la necesidad de realizar ensayos de mayor tamaño, multicéntricos y prospectivos para definir los lineamientos terapéuticos en la población de dicho país.

Los autores concluyen que la QT es una opción a considerar en el tratamiento del LN-H gastrointestinal primario. Los resultados obtenidos en el presente trabajo indican que la QT sola no es inferior a la cirugía en cuanto a los resultados y, por tratarse de 1 enfermedad sistémica, podría constituir un enfoque más apropiado.

EL RIESGO DE NECROSIS CEREBRAL EN PACIENTES CON GLIOMAS QUE RECIBEN RADIOTERAPIA DEPENDE DE LA DOSIS TOTAL ADMINISTRADA

Estudio en 426 pacientes

Melbourne, Australia:

En los pacientes con gliomas que reciben 25 fracciones de radioterapia menores de 50 Gy, la frecuencia de presentar necrosis cerebral es baja. Sin embargo, el riesgo aumenta cuando se incrementa la dosis de radiación y el tamaño de la fracción y cuando se administra quimioterapia después del tratamiento radiante.

Fuente científica:

[*International Journal of Radiation Oncology Biology Physics* 65(2):499-508, Jun 2006] – aSNC

Autores

Ruben J, Dally M, Bailey M y colaboradores

La producción de necrosis cerebral es infrecuente a dosis menores de 50 Gy en 25 fracciones. Sin embargo, el riesgo aumenta en forma significativa con el incremento de la dosis de radiación y del tamaño de la fracción, y la posterior administración de quimioterapia.

Los gliomas malignos representan los tumores cerebrales primarios más frecuentes, y el glioblastoma multiforme comprende más de la mitad de ellos. El tratamiento consiste en la máxima resección segura seguida de radioterapia y quimioterapia. Estudios previos han demostrado una ganancia de 6 meses en la supervivencia con el agregado de la radioterapia en los protocolos de manejo de estos tumores. Sin embargo, aún con esta terapia, la evolución es mala. La mediana de la supervivencia de los pacientes con glioblastoma multiforme es de 10 a 12 meses, mientras que las tasas de supervivencia a los 2 años de los pacientes con este tumor o con un astrocitoma anaplásico son sólo de 9% y 44%, respectivamente. En el tratamiento de los gliomas de bajo grado, las dosis de radiación en la región de 46 a 50 Gy son tan eficaces como las dosis mayores, mientras que las dosis de 60 Gy se asocian con una mejor evolución en los gliomas de alto grado, por lo que son comúnmente indicadas en estos casos. Así, la aparición de radionecrosis en algunos pacientes con gliomas no resulta sorprendente. Los factores de riesgo conocidos para la aparición de esta complicación incluyen la dosis total de radiación, el tamaño de la fracción, la duración del tratamiento y, al menos en los pacientes sometidos a radiocirugía, el volumen irradiado. Estos riesgos son difíciles de cuantificar debido a las deficiencias de sus informes en la literatura. Por su parte, la experiencia clínica también sugiere que la quimioterapia aumenta el riesgo de necrosis posterior, aunque esto no ha sido demostrado en forma definitiva. El objeto del presente estudio fue investigar la necrosis por radiación en un grupo de pacientes con gliomas tratados en la institución de los autores en términos de incidencia, evolución y factores predictivos y de pronóstico.

Se analizaron los datos pertenecientes a 426 pacientes seguidos hasta su muerte o durante por lo menos 3 años. Se realizó un análisis de regresión logística con el propósito de identificar los

factores de predicción y pronóstico, al tiempo que se llevó a cabo un análisis multivariado con relación a la supervivencia. La mediana de la dosis de radiación fue de 50 Gy, mientras que la mediana del tamaño de la fracción fue de 2 Gy. Por su parte, se evaluó en forma separada a un subgrupo de 352 pacientes que recibieron una dosis biológicamente efectiva $\geq 85.5 \text{ Gy}_2$ ($\geq 45 \text{ Gy}/25$ fracciones) y que presentaban un mayor riesgo de radionecrosis.

Se observó que 21 pacientes presentaron radionecrosis (4.9%). A los 6, 12, 24 y 36 meses, las tasas de incidencia de esta complicación fueron de 2.9%, 5.1%, 9.3% y 13.3%, respectivamente. Dentro del subgrupo de pacientes con mayor riesgo (en quienes la incidencia fue de 6%), los parámetros de radiación confirmados como factores de riesgo incluyeron la dosis total, la dosis biológicamente equivalente (DBE), el tamaño de la fracción y el producto de esta última y la dosis total. Ningún paciente entre los que recibieron una DBE $_2$ presentó radionecrosis. La quimioterapia posterior aumentó en forma significativa el riesgo de necrosis cerebral, aún cuando en el análisis se ajustó la DBE (*odds ratio* -OR- de 5.8) y la duración del seguimiento (OR de 5.4). El uso concurrente de valproato pareció demorar el comienzo de la necrosis. Por su parte, la aparición de radionecrosis no afectó la supervivencia.

Los resultados del presente trabajo demuestran que el principal factor de riesgo de necrosis por radiación en los pacientes con gliomas es la dosis total de radioterapia aplicada, mientras que el tamaño de la fracción también es importante. Por su parte, la quimioterapia posterior a la terapia radiante aumenta significativamente el riesgo de necrosis cerebral. Los autores sostienen que a pesar de que el presente estudio representa el mayor publicado hasta el momento que permite el cálculo de tasas de incidencia, la pequeña cantidad de pacientes con radionecrosis y la falta de datos sobre volúmenes irradiados dificultan la construcción de un modelo multivariado de factores de predicción y pronóstico de aparición de la mencionada complicación.

EL EPOETIN ALFA DURANTE LA RADIOTERAPIA MEJORA LA EVOLUCION EN EL CANCER DE ESOFAGO

Estudio en 96 pacientes con cáncer en estadio III

Hamburgo, Alemania:

En los pacientes con cáncer de esófago en estadio III, la administración de epoetin alfa durante la terapia radiante resulta efectiva para el mantenimiento de los niveles de hemoglobina dentro de la gama considerada óptima para la oxigenación tumoral y el efecto terapéutico. Por lo tanto, los pacientes que reciben esta eritropoyetina presentan mejores valores de supervivencia general y control locorregional que aquellos a quienes no se les administra la misma.

Fuente científica:

[*International Journal of Radiation Oncology Biology Physics* 65(2):459-465, Jun 2006] - aSNC

Autores

Rades D, Tribius S, Yekebas E y colaboradores

En los pacientes con cáncer de esófago de estadio III, el uso de epoetin alfa para el mantenimiento de los niveles de hemoglobina en 12 a 14 g/dL durante la radioterapia puede mejorar la supervivencia general y el control locorregional. El cáncer de esófago se asocia con un mal pronóstico. Al respecto, existe una considerable controversia con relación al tratamiento óptimo que debe administrarse, especialmente en los tumores localmente avanzados con compromiso de nodos linfáticos. Los factores de pronóstico son muy importantes, ya que ayudan a seleccionar el tratamiento apropiado para cada caso individual. Entre dichos factores se incluyen los niveles de hemoglobina antes de la radioterapia. Los niveles de hemoglobina se asocian con la oxigenación tumoral, lo cual desempeña un importante papel con relación al efecto terapéutico de la radiación. La hipoxia del tumor se asocia con una resistencia aumentada a la muerte celular inducida por la radiación, debido a que la menor producción de radicales libres citotóxicos produce una lesión menor sobre el ADN. Por eso, la hipoxia del tumor resulta en una peor evolución terapéutica. La oxigenación del tumor puede afectarse por la capacidad transportadora de oxígeno de la sangre, la cual es representada por el nivel de hemoglobina. Así, la oxigenación puede reducirse por la presencia de anemia. Por su parte, un nivel de hemoglobina excesivamente elevado también se asocia con una caída de la perfusión nutritiva debido al aumento en la viscosidad del flujo sanguíneo. Un estudio previo demostró que el nivel de hemoglobina debe ser considerado un

parámetro de pronóstico importante de la evolución del tratamiento en los pacientes con cáncer de cabeza y cuello, y que los niveles superiores a los normales presentaban un efecto negativo en el resultado. Los niveles de hemoglobina de 12 a 14 g/dL parecen ser los óptimos para la oxigenación tumoral. Por eso, el pronóstico de los pacientes podría mejorarse a través del mantenimiento de estos niveles dentro del rango normal. La disminución de los niveles de hemoglobina durante la radioterapia por debajo de 12 g/dL puede mejorarse a partir de la administración de eritropoyetina humana recombinante, la cual debería interrumpirse cuando se alcance el nivel de 14 g/dL. Los resultados de los estudios realizados hasta el momento resultan controvertidos. El presente trabajo prospectivo evaluó el efecto de la administración (y posterior interrupción) de epoetin alfa durante la radioquimioterapia sobre la supervivencia general y la supervivencia sin metástasis, además del control locorregional, en una población de pacientes con cáncer de esófago de estadio III.

El estudio incluyó 96 pacientes. De ellos, 42 recibieron epoetin alfa (150 UI/kg, 3 veces por semana) durante la radioterapia; este tratamiento se inició con niveles de hemoglobina menores a 13 g/dL y se interrumpió cuando éstos alcanzaron los 14 g/dL. Antes de la radioterapia, ambos grupos eran similares con respecto a la edad, el sexo de pertenencia, el estado general, el tamaño y localización tumoral, la histología, el grado, los estadios T y N, la quimioterapia, el régimen terapéutico y los niveles de hemoglobina. En el grupo tratado con epoetin alfa, la mediana del cambio en la hemoglobina fue de +0.3 g/dL/semana, mientras que en el grupo que no recibió este agente, el cambio fue de -0.5 g/dL/semana. Al menos el 60% de los valores de hemoglobina se ubicaron entre 12 y 14 g/dL en el 64% de los pacientes tratados con epoetin alfa y en el 17% de los que no lo recibieron. El primer grupo presentó mejores valores de supervivencia general y control locorregional (32% y 67% a los 2 años, respectivamente) que los pacientes pertenecientes al segundo grupo (8% y 15%, respectivamente). Por su parte, la supervivencia libre de metástasis no fue significativamente diferente entre ambos grupos (42% y 18% a los 2 años, respectivamente).

Los resultados del presente trabajo demuestran que la administración de epoetin alfa a los pacientes con cáncer de esófago de estadio III durante la radioterapia resulta efectiva en el mantenimiento de los niveles de hemoglobina entre 12 y 14 g/dL, rango considerado como óptimo para la oxigenación tumoral y el efecto terapéutico. Por su parte, si bien los hallazgos del presente trabajo sugieren que el uso de epoetin alfa podría mejorar la evolución de los pacientes que lo reciben, los autores sostienen que este concepto debe aún ser comprobado a través de ensayos clínicos de fase III.

COMPARAN EL LETROZOL CON EL TAMOXIFENO EN EL CANCER DE MAMA

Estudio de revisión de la droga como tratamiento adyuvante de primera línea y extendido

Auckland, Nueva Zelanda:

El presente ensayo revisa la eficacia y seguridad del letrozol en comparación con el tamoxifeno como tratamiento adyuvante de primera línea, y del letrozol luego de la administración de tamoxifeno en mujeres posmenopáusicas con tumores de la mama hormonossensibles en estadios tempranos de la enfermedad.

Fuente científica:

[**Drugs** 66(3):353-362, 2006] – aSNC

Autores

Scott L, Keam S

Estudio de revisión acerca del empleo clínico del letrozol como terapia adyuvante de primera línea o extendida en mujeres posmenopáusicas con tumores de mama hormonossensibles en estadios tempranos de la enfermedad. El cáncer de mama, la neoplasia más frecuentemente diagnosticada en los países occidentales aparece predominantemente en las mujeres posmenopáusicas y el papel de los estrógenos está bien establecido, con 70% de pacientes que presentan tumores con receptores hormonales positivos.

El tamoxifeno, un modulador selectivo de los receptores estrogénicos, ha sido el estándar de referencia para el tratamiento adyuvante en pacientes con cáncer de mama hormonodependiente

en estadios tempranos durante las últimas 2 décadas. El letrozol, un inhibidor de la enzima aromatasas no esteroide de 3ª generación, está aprobado en muchos países como tratamiento de primera y segunda línea del cáncer avanzado de mama en las pacientes posmenopáusicas; la unión del letrozol al componente *hem* de la subunidad del citocromo 450 de la aromatasas inhibe la biosíntesis estrogénica en todo el organismo. El presente ensayo de revisión se focaliza en el uso clínico del letrozol como terapia de primera línea o como tratamiento adyuvante extendido, en pacientes posmenopáusicas con tumores de la mama que responden a la terapia hormonal y que se encuentran en estadios tempranos.

Como terapia adyuvante de primera línea investigado en aproximadamente 8 000 mujeres en el estudio multinacional a doble ciego denominado *Breast International Group 1-98*, la dosis de 2.5 mg 1 vez por día de letrozol prolongó significativamente el periodo libre de enfermedad y redujo el riesgo de recaídas en lugares distantes, en relación con la administración de 20 mg diarios de tamoxifeno durante un periodo de seguimiento de 25.8 meses. Como terapia adyuvante extendida a la misma dosis, prolongó el tiempo libre de enfermedad en relación con el placebo durante un tiempo medio de seguimiento de 30 meses, en aproximadamente 5 000 mujeres posmenopáusicas que integraron el ensayo *MA-17* y que no presentaban patología luego de 4.5 a 6 años de terapia con tamoxifeno.

En el presente estudio de revisión el tratamiento con letrozol durante un periodo de 5 años fue generalmente bien tolerado, y en relación con el tamoxifeno como tratamiento de primera línea, se asoció con significativa menor incidencia de eventos tromboembólicos venosos, hemorragia vaginal, sofocos y sudores nocturnos, mientras que la incidencia de insuficiencia cardíaca, fracturas óseas y artralgias fue mayor con el letrozol.

La FDA en los EE.UU. y la Autoridad Regulatoria de los Productos Médicos y para el Cuidado de la Salud en el Reino Unido, ha recientemente ampliado las indicaciones del letrozol para que pueda ser incluido como tratamiento adyuvante de primera línea; en varios países europeos, en Canadá y los EE.UU. el letrozol está también aprobado como tratamiento adyuvante extendido en mujeres que han recibido 5 años de terapia previa con tamoxifeno, si bien resta por determinar la duración óptima del tratamiento en esa indicación; en relación con el placebo, la terapia con la droga en este último cuadro clínico mostró beneficios significativos en el periodo libre de enfermedad luego de una media de seguimiento de 30 meses, con incremento de ese beneficio a medida que continuó el tratamiento con letrozol. La droga fue generalmente bien tolerada, tanto en las indicaciones de tratamiento adyuvante primario como extendido.