



Volumen 17, Número 5, Octubre 2006

Informes SIIC

LA ABLACION POR RADIOFRECUENCIA DE TUMORES RENALES ES SEGURA Y EFECTIVA

Estudio en 16 pacientes con 24 tumores no resecables

Viena, Austria:

En los pacientes con tumores renales, la ablación por radiofrecuencia de estos últimos se asocia con una tasa de éxito primario de 83%. Las complicaciones importantes son poco frecuentes, y no afectan la función renal. Después de un seguimiento de 11.2 meses, sólo el 6% de los pacientes muestra recurrencia tumoral local.

Fuente científica:

[**European Journal of Radiology** 59(2):183-189, Ago 2006] – aSNC

Autores

Memarsadeghi M, Schmook T, Remzi M

En los tumores renales, la ablación por radiofrecuencia (ARF) parece ser segura y efectiva, y permite la preservación de la función renal.

En los pacientes con carcinoma de células renales (CCR) que no son candidatos adecuados para ser intervenidos quirúrgicamente debido a la presencia de comorbilidades o a que se niegan a ser sometidos a este procedimiento, se emplean cada vez con mayor frecuencia, tratamientos mínimamente invasivos, como el láser, la ARF o la crioterapia. Durante los últimos años, se ha ganado una vasta experiencia en el uso de la segunda técnica. En el protocolo de seguimiento de los pacientes sometidos a este procedimiento, se incluye la realización de tomografías computadas (TC) renales reforzadas con contraste. Sin embargo, una cantidad considerable de pacientes no pueden recibir agentes de contraste yodados debido a la afectación renal preexistente o a la presencia de alergias graves a éstos. En estos casos, los pacientes son controlados a través de imágenes de resonancia magnética nuclear (RMN) reforzadas con contraste. En el presente estudio, sus autores buscaron evaluar la factibilidad, seguridad y resultados en el seguimiento a corto y mediano plazo de la ARF percutánea de tumores renales guiada por imágenes de TC o de RMN.

El estudio incluyó 16 pacientes, de los cuales 9 eran mujeres y cuya edad promedio era de 61 años. Estos pacientes presentaban, en total, 24 tumores renales no resecables, de un tamaño promedio de 4.3 cm³. Veinte de estos tumores fueron tratados con ARF guiada por TC, mientras que en los 4 casos restantes, la ablación térmica fue realizada bajo la asistencia de imágenes de RMN. Las primeras imágenes de seguimiento fueron obtenidas entre 1 y 30 días después de la ablación, y a continuación, a intervalos de 3 a 6 meses. Se definió como ablación exitosa a la ausencia de refuerzo del tumor y del parénquima renal circundante en las imágenes. En cada caso se analizaron los volúmenes del tumor y de la necrosis por coagulación, a través de los cuales se calculó el índice de necrosis.

En total, se realizaron 97 ablaciones durante 24 sesiones, lo cual correspondía a un promedio de 3.5 ablaciones por cada tumor. Se observó que la realización de 5 o más ablaciones por tumor producía volúmenes de necrosis significativamente mayores que la realización de 1-2 ó 3-4 ablaciones por cada uno. En 20 tumores se logró la ablación completa, lo que determinó que la tasa de éxito técnico primario fuese de 83%. De los 4 tumores residuales, 3 fueron nuevamente tratados entre los 3 y 24 meses siguientes, y mostraron una necrosis completa en forma posterior.

El paciente restante fue sometido a nefrectomía 31 meses después de la primera ablación. El promedio del volumen de necrosis por coagulación en las primeras imágenes de seguimiento fue de 10.2 cm³, mientras que la mediana del índice de necrosis fue de 3.5. Se observó la aparición de 3 complicaciones importantes luego de la ARF (18.7%); en un paciente se formó una fístula urinaria percutánea, mientras que en el mismo paciente y en otro caso se produjeron estenosis ureterales. En todos los casos, la función renal permaneció estable. Durante un seguimiento promedio de 11.2 meses, el 94% de los pacientes intervenidos permanecían con vida, y sólo 1 paciente (6%) mostraba indicios de recurrencia tumoral local. Los resultados del presente trabajo demuestran que la ARF percutánea representa un tratamiento seguro para los pacientes con tumores renales. Al respecto, la tasa de éxito técnico primario de este procedimiento es de 83% y, después de 11.2 meses, sólo el 6% de los pacientes presentan tumor residual. Debido a que los resultados de esta investigación corresponden a un seguimiento de corto y mediano plazo, los autores destacan la necesidad de realizar futuros estudios de largo plazo que analicen la utilidad de la ARF percutánea de estos tumores.

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 JD, Dally M, Bailey M

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 $< 96 \text{ Gy}_2$ 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.

ACTUALIZAN ASPECTOS DEL DOLOR NEUROPATICO RELACIONADO CON EL CANCER

Descripción de sus mecanismos de aparición y de su manejo terapéutico

Little Rock, EE.UU.:

El dolor neuropático relacionado con el cáncer puede ser producto de la lesión de los nervios periféricos, la compresión o infiltración de éstos por parte del tumor o el traumatismo neuronal por los procedimientos quirúrgicos. En su manejo, se incluye el uso de opioides, drogas antiinflamatorias no esteroideas, antidepresivos y anticonvulsivantes, entre otros agentes.

Fuente científica:

[*Journal of Neuropathic Pain & Symptom Palliation* 1(1):55-67, 0 2005] – aSNC

Autores

Zhang JM, Ghaleb AH, Munir MA

El dolor neuropático comprende el dolor causado por la lesión o la disfunción del tejido nervioso, y puede ser provocado por la lesión del sistema nervioso periférico (SNP) o del sistema nervioso central (SNC). El diagnóstico puede ser dificultoso, aunque se considera fuertemente cuando la lesión del SNP se asocia con un conjunto de síndromes como el aumento de la sensibilidad del estímulo doloroso (hiperalgesia), la respuesta dolorosa a un estímulo mecánico o frío normalmente inocuo (alodinia), las sensaciones parestésicas y disestésicas, y el dolor espontáneo.

Con respecto a los mecanismos periféricos del dolor neuropático, se ha demostrado que las citoquinas inflamatorias (como el factor de necrosis tumoral α y las interleuquinas) contribuyen tanto a la hiperalgesia inflamatoria como a la de tipo neuropática. Por su parte, factores neurotróficos como el factor de crecimiento nervioso, el factor neurotrófico derivado del cerebro y las neurotrofinas 3 y 6, participan íntimamente en la respuesta a la lesión nerviosa, al igual que

ciertas alteraciones en las propiedades de la membrana de las neuronas sensoriales. En algunos pacientes, el dolor o la hiperalgesia que resulta de una lesión nerviosa puede extenderse por fuera de la distribución del nervio lesionado, lo cual sugiere posibles cambios en el procesamiento sensorial del SNC. El dolor clínico y crónico podría reflejar un proceso de largo plazo, posiblemente irreversible, de "sensibilización central", el cual se torna al menos parcialmente independiente de la señal periférica e involucra cambios morfológicos y fenotípicos en las vías mediadoras y moduladoras de la transmisión nociceptiva. La alodinia mecánica es un importante aspecto del dolor neuropático producido por una lesión del SNP o del SNC. Existen indicios que demuestran que la activación de fibras A β mecanosensibles y con umbrales bajos, las cuales normalmente median sensaciones de tacto o vibración pero no de dolor, comprende la alodinia mecánica asociada a algunos casos. Luego de la lesión al SNP, las fibras A β y C se tornan espontáneamente activas y respondedoras a la estimulación simpática. En estudios experimentales, una lesión cutánea localizada puede producir alodinia e hiperalgesia dentro de un gran área de piel normal alrededor de la lesión, además de dentro de la zona de esta última. Recientemente, se han publicado significativos indicios científicos que demuestran que el dolor neuropático es regulado por la activación de astrocitos y microglia de la médula espinal. A su vez, éstos son activados por señales neuronales como la sustancia P, el glutamato y la fractalquina.

El dolor neuropático relacionado con el cáncer puede resultar de la lesión de los nervios periféricos, lo cual puede producirse por la invasión tumoral, el tratamiento oncológico o por otros factores. Un neuroma formado en el sitio de la lesión nerviosa puede ser la causa de dolor neuropático posquirúrgico. El dolor neuropático relacionado con el cáncer es usualmente grave, persistente y responde poco a las medicaciones analgésicas tradicionales, y el uso de analgésicos adyuvantes puede contribuir sustancialmente al manejo exitoso de este cuadro. Varias drogas son empleadas empíricamente bajo esta indicación, como los antidepresivos selectivos, los anestésicos locales y los anticonvulsivantes. Estudios previos han demostrado que el trasplante de células adrenales cromafínicas puede alterar o evitar el comienzo y la progresión del dolor neuropático, probablemente debido a la liberación de péptidos opioides y catecolaminas. Otras estrategias terapéuticas incluyen la simpatectomía y el uso de antagonistas del N-metil-D-aspartato. Por su parte, los nuevos aspectos terapéuticos comprenden el uso de bloqueantes de los canales de calcio, el empleo de agentes tópicos como la capsaicina y otras modalidades no farmacológicas como la estimulación nerviosa eléctrica transcutánea.

El dolor neuropático relacionado con el cáncer generalmente resulta de la compresión, irritación o infiltración nerviosa por el tumor, el traumatismo nervioso por los procedimientos quirúrgicos o el dolor relacionado con el tratamiento. El manejo de este cuadro puede incluir el uso de opioides, drogas antiinflamatorias no esteroideas, antidepresivos, anticonvulsivantes, anestésicos locales y otras medicaciones adyuvantes.

EL CANCER ORAL PUEDE TRATARSE CON BRAQUITERAPIA EN ALTAS DOSIS HIPERFRACCIONADAS

Estudio en 16 pacientes

Hradec Králové, República Checa:

Los pacientes con cáncer oral que reciben tratamiento con braquiterapia en altas dosis, fraccionada en 3 Gy dos veces por día, presentan buenos resultados después de 17 meses del inicio terapéutico. Además, esta técnica preserva la producción salivar.

Fuente científica:

[*Neoplasma* 53(3):232-236, 0 2006] – aSNC

Autores

Petera J, Dolezel M, Jirousek Z

La braquiterapia (BT) de altas dosis hiperfraccionada, sola o como complemento de la radioterapia con dispositivos externos, resulta un tratamiento factible para los pacientes con cáncer oral, que se

asocia con un favorable control local.

Tanto la cirugía como la radioterapia podrían ser empleadas para el tratamiento de los tumores orales. La radioterapia puede ser administrada bajo la forma de irradiación con dispositivos externos o como BT. Esta última coloca las fuentes de radiación directamente dentro del tumor, permite la provisión de mayores dosis al objetivo en un menor tiempo de tratamiento, evita la reproliferación de las células tumorales y reduce el volumen de los tejidos sanos irradiados con respecto a la radioterapia con dispositivos externos. Se mejora el control del tumor y resultan menos frecuentes la xerostomía posterior a la irradiación y la fibrosis del tejido blando. La BT es tan efectiva como la cirugía en el tratamiento del tumor, con mejores resultados funcionales y cosméticos en la mayoría de los casos. La mayor parte de la experiencia con BT en el cáncer oral fue obtenida de la irradiación continua a bajas dosis. Sin embargo, en muchos departamentos de radioterapia, los dispositivos de altas dosis de irradiación están reemplazando a los anteriores. La BT de altas dosis es usualmente considerada peligrosa para los implantes intersticiales, debido a su mayor riesgo de complicaciones. Al respecto, son escasos los trabajos publicados acerca de la BT de altas dosis en el cáncer oral, y sus resultados son controvertidos. El objeto del presente estudio fue evaluar los aspectos técnicos y los resultados preliminares en un pequeño grupo de pacientes tratados en la institución de los autores con BT de altas dosis empleada como único tratamiento o como complemento de la radioterapia con dispositivos externos.

Se realizaron 17 aplicaciones de altas dosis en 16 pacientes entre los años 2001 y 2004. En 15 casos, se trataba de nuevos tumores (de la lengua, piso de la boca o labio), mientras que 2 casos eran recurrencias posteriores a la radioterapia. Diez tratamientos, para tumores T1-2 N0 y recurrencias, fueron realizados sólo con BT (18 x 3 Gy, dos veces por día), y 7 pacientes, con tumores T2-3 N0-2, fueron tratados con una combinación de radioterapia con dispositivos externos (40 a 68 Gy) y BT (2-6 x 3 Gy, dos veces por día). Para la BT, se empleó la técnica de los tubos plásticos. La mediana del seguimiento fue de 17 meses.

Se observó que 15 pacientes no presentaron la enfermedad en la evaluación al seguimiento. Un paciente, tratado sólo con BT por un tumor de lengua T2N0M0, falleció inmediatamente después de la intervención por una recurrencia en cuello debido a una insuficiencia cardíaca, mientras que el restante falleció debido a metástasis distantes sin recurrencia local. Las complicaciones agudas incluyeron la mucositis de grado II en la mayoría de los casos, y entre las tardías, se observó una úlcera en tejidos blandos en 3 casos y la necrosis ósea superficial en 2 casos. Tres pacientes presentaron xerostomía, los cuales habían recibido radioterapia con dispositivos externos, mientras que ninguno de los pacientes tratados sólo con BT presentó esta complicación. Los resultados cosméticos fueron muy buenos.

Los resultados del presente trabajo indican que en los pacientes con cáncer oral, la BT de altas dosis, sola o en combinación con la radioterapia con dispositivos externos, e hiperfraccionada en 3 Gy dos veces por día, resulta factible y se asocia con un buen control local. Una importante ventaja de la BT consiste en la preservación de la producción salivar.

LA PRESENCIA DE METASTASIS ESPLENICAS INDICA PRONOSTICO DESFAVORABLE

Revisión de 1898 autopsias de pacientes con tumores sólidos malignos

Marburg, Alemania:

El compromiso esplénico tiene lugar en el 3% de los pacientes con tumores sólidos malignos y en etapas tardías de la enfermedad. El tipo de cáncer que se asocia con mayor frecuencia a la presencia de metástasis en el bazo es el tumor testicular de células germinales, seguido por el melanoma maligno y el cáncer pulmonar de células pequeñas.

Fuente científica:

[*Pathology Research and Practice* 202(5):351-356, 0 2006] – aSNC

Autores

Schön CA, Görg C, Ramaswamy A, Barth PJ

En los pacientes con tumores sólidos malignos, la presencia de metástasis esplénica es un importante factor indicador de un pronóstico desfavorable.

La metástasis en el bazo es generalmente considerada como un evento infrecuente en el curso de las enfermedades malignas, que, de tener lugar, ocurre en las etapas tardías de la enfermedad. Los informes sobre metástasis esplénicas son esporádicos, y las investigaciones sistemáticas acerca de éstas resultan escasas. Más aún, las investigaciones de metástasis esplénicas en series de autopsias podrían haberse afectado por problemas metodológicos. En la literatura pertinente anterior, la frecuencia de metástasis en el bazo varía entre 2.3% en una serie de 2 833 autopsias y 12.9% en una de 116 casos. Con respecto a los diferentes sitios primarios del tumor, se ha publicado que la frecuencia de metástasis esplénica es de 3.0 a 4.2% en el cáncer de próstata, de 10.3% en el carcinoma de ovario, y de 23.3% en el cáncer de mama. En el cáncer pulmonar, la probabilidad de metástasis esplénica varía entre 1.2 y 5.6%. Los estudios sistemáticos pertinentes con relación a este tema tienen, por lo menos, una década de antigüedad, mientras que los más recientes son principalmente episódicos y casuísticos. Más aún, los métodos modernos y avanzados empleados para detectar la presencia de metástasis no han sido usualmente aplicados al bazo. Por eso, los autores del presente trabajo estudiaron la frecuencia de metástasis esplénicas en una gran serie de autopsias no seleccionadas.

Se analizaron en forma retrospectiva los datos de todas las autopsias realizadas en la institución de los autores entre los años 1980 y 1999 con respecto a la presencia de metástasis en el bazo.

Fueron excluidos del análisis los pacientes con neoplasmas linfoides y mieloides.

Se analizaron 1 898 casos de tumores sólidos malignos (1 774 carcinomas, 36 sarcomas y 27 melanomas malignos), y se constató la presencia de metástasis esplénica en 57 casos (3.0%). Con relación al total de la población estudiada, los pacientes con metástasis en el bazo eran más jóvenes (59 y 67 años, respectivamente) y presentaban una cantidad significativamente mayor de sitios con metástasis (medianas de 6 y 1). Los tumores primarios más frecuentes correspondieron a cáncer de pulmón, melanoma cutáneo maligno y cáncer de mama, los cuales comprendieron el 24.6%, 15.8% y 12.3%, respectivamente, del total de casos con metástasis esplénica. Los pacientes que presentaron la mayor frecuencia de compromiso esplénico fueron aquellos con tumores testiculares de células germinales (44.4% de los pacientes con este tumor presentaban dicha metástasis), melanoma maligno (33.3%) y cáncer pulmonar de células pequeñas (7.5%). La mayoría de los casos de metástasis en el bazo (n=48) fueron detectados microscópicamente, mientras que los restantes correspondieron a casos de micrometástasis, grupos pequeños de células tumorales y células tumorales aisladas dentro de los sinusoides esplénicos.

Los resultados del presente estudio demuestran que entre los pacientes con tumores sólidos malignos, el 3% presenta metástasis esplénica. A su vez, quienes presentan metástasis en dicha localización, muestran una mayor cantidad de sitios afectados que aquellos que no presentan compromiso del bazo, lo cual podría indicar que la metástasis en dicho órgano tiene lugar en estadios tardíos de la enfermedad. Por su parte, el tipo de cáncer asociado a la mayor probabilidad de presentar compromiso esplénico es el tumor testicular de células germinales.