



Volumen 17, Número 6, Noviembre 2006

## Informes SIIC

### COMENTAN LA UTILIDAD DEL ANTIGENO PROSTATICO ESPECIFICO PARA DETECCION EN LA POBLACION GENERAL DEL CANCER DE PROSTATA

*Aspectos de la controversia actual sobre el antígeno prostático específico como método de pesquisa generalizado*

St. Louis, EE.UU.:

Si bien el antígeno prostático específico es el marcador biológico más ampliamente utilizado para la detección del cáncer de próstata, existe controversia respecto del valor que debería considerarse como umbral de referencia (se ha propuesto su descenso a 3 ng/ml), el intervalo con el cual debería examinarse, y su repercusión a largo plazo sobre la mortalidad por dicho cáncer.

Fuente científica:

[**European Urology Supplements** 5(12):737-745, Ago 2006] – aSNC

Autores

Andriole G, Djavan B, Fleshner N, Schröder F

Inicialmente utilizado como marcador de la respuesta al tratamiento y de recurrencia en el cáncer de próstata (CP), el antígeno prostático específico (APE) es en la actualidad ampliamente empleado en la detección sistemática temprana de esa enfermedad. A pesar de su uso difundido como elemento de pesquisa y de la reciente observación que sus valores en jóvenes predicen el riesgo de cáncer en la vida adulta, su papel en la detección sistemática en la población general, así como la adecuación del valor de 4 ng/ml utilizado como referencia, son motivo de controversia. Este es el tema principal del presente trabajo, cuyos autores examinaron el cumplimiento de los criterios de eficacia y de efectividad como método de detección sistemática de la determinación del APE.

Se considera que el CP presenta incidencia suficiente en los países occidentales como para ser considerado un problema sanitario que justifique la utilización de medios sistemáticos de pesquisa. Además, el CP presenta un largo período entre el inicio de la fase de latencia y la progresión a enfermedad invasiva (10 a 20 años) y se conoce mucho acerca de su dependencia hormonal y sus factores de riesgo, lo que destaca la importancia del diagnóstico temprano.

Si bien la determinación del APE es una prueba simple, rápida y segura, existe considerable controversia respecto del rendimiento de la misma en la identificación del CP. Los datos de un estudio reciente (*Prostate Cancer Prevention Trial*) realizado en el Reino Unido, en el cual todos los varones participantes fueron sometidos a biopsia de próstata independientemente de los valores del APE, indicaron riesgo de presentar CP del 27% para niveles de ese antígeno entre 3.1 y 4.0 ng/ml, del 24% para valores entre 2.1 y 3.0 ng/ml y del 17% cuando se halló entre 1.1 y 2.0 ng/ml. De acuerdo con esos resultados, la sensibilidad y la especificidad del APE distan del 100% ideal para una prueba de pesquisa, pero mejoran para los valores inferiores a 4 ng/ml, es decir, que el APE sería un marcador más efectivo para la enfermedad de alto grado.

Aunque estos datos constituyen argumentos en favor de la reducción del valor de referencia del APE, no debe desconocerse la posibilidad de resultados falsos positivos y de "sobredetección" del CP (aquellos casos con APE superior al valor normal pero cuya traducción clínica no justifique tratamiento). Además, en el ámbito de la población, los costos derivados del incremento del número de biopsias e intervenciones terapéuticas tempranas para un cáncer cuya mortalidad

general es baja, aumentarían notablemente.

Por otra parte, existe evidencia proveniente de estudios epidemiológicos y de casos y controles, que indica que la utilización del APE en forma difundida ha resultado en el diagnóstico del CP en estadios más tempranos, durante los cuales el tratamiento puede ser curativo. Sin embargo, se dispone de datos muy limitados sobre la repercusión de la detección sistemática mediante APE sobre la mortalidad por CP, especialmente de ensayos aleatorizados y controlados. Actualmente, 2 estudios a gran escala evalúan el efecto a largo plazo de la utilización de la pesquisa sobre la mortalidad por dicha enfermedad.

Finalmente, deben considerarse los costos asociados con la implementación de un programa de detección sistemática, con la inclusión de aquellos generados por la prueba en sí misma, los procedimientos de diagnóstico y tratamiento, el entrenamiento del personal y los controles de calidad.

En conclusión, el APE representa aún el marcador biológico para el CP más ampliamente disponible y de mayor utilidad. Datos recientes sugieren que constituye mejor indicador de enfermedad más agresiva, por lo que podría tener repercusión sobre la detección temprana del CP y su mortalidad a largo plazo. Aunque se ha sugerido el descenso del umbral de detección a 3 ng/ml, existe preocupación por la posibilidad de resultados falsos positivos. Por todo ello, los autores consideran necesario un enfoque flexible respecto del valor considerado como umbral y los intervalos en los cuales debe realizarse la pesquisa en la población.

---

## ESTUDIAN LA GRAVEDAD DE LA DISFAGIA ASOCIADA AL TRATAMIENTO RADIANTE DEL CÁNCER DE CABEZA Y CUELLO

### *Estudio en 110 pacientes*

Dallas, EE.UU.:

En los pacientes con cáncer de cabeza y cuello, la disfagia es una importante complicación de la quimiorradiación y la irradiación posquirúrgica. En el primer caso, este trastorno suele ser de mayor gravedad que en el segundo.

Fuente científica:

[**European Journal of Radiology** 59(3):453-459, Sep 2006] – aSNC

Autores

Nguyen NP, Moltz CC, Sallah S

En los pacientes con cáncer de cabeza y cuello que reciben quimiorradiación y radiación posquirúrgica, la disfagia representa una importante complicación.

El cáncer de cabeza y cuello localmente avanzado, asociado a una elevada tasa de recurrencia, es tratado con cirugía seguida de radiación. Al respecto, tanto la mencionada radiación posquirúrgica como la quimiorradiación se asocian con una significativa disfagia posterior, la cual, a su vez, puede producir desnutrición e incluso aspiración, con la mortalidad asociada a ésta. La aspiración puede ser clínicamente silenciosa, por lo que su gravedad se estudia a través de endoscopia o fluoroscopia. Una herramienta diagnóstica y terapéutica está representada por el trago de bario modificado (TBM). Su empleo en forma posterior a la quimiorradiación o a la radiación posquirúrgica permite la evaluación del efecto de estas terapias en la deglución normal. En el presente trabajo, sus autores describen su experiencia con 110 pacientes sometidos al estudio de TBM con el propósito de analizar la gravedad de su disfagia luego de recibir quimiorradiación o radiación posquirúrgica.

El diseño del estudio fue retrospectivo, y comprendió el período entre los años 1992 y 2004. Entre los pacientes incluidos (los cuales manifestaban disfagia y ya no presentaban cáncer al momento de la evaluación) 57 habían recibido quimiorradiación y 53, radiación posquirúrgica. Las medianas de las edades en ambos grupos fueron de 60 y 59 años, respectivamente. La gravedad de la disfagia fue calificada con un puntaje entre 1 (deglución normal) y 7 (afectación grave de la deglución); de acuerdo a este resultado, los pacientes fueron agrupados según su disfagia fuera

leve (calificación 2 ó 3), moderada (calificación 4 ó 5) o grave (calificación 6 ó 7). Fueron comparados los puntajes correspondientes a la disfagia entre los pacientes sometidos a quimiorradiación y aquellos tratados con radiación posquirúrgica.

Se observó que entre los pacientes tratados con quimiorradiación, 3 pacientes presentaban disfagia de grado 2, mientras que 10, 11, 14, 7 y 12 pacientes presentaban disfagia de grado 3, 4, 5, 6 y 7, respectivamente. Por su parte, entre los pacientes que recibieron radiación posquirúrgica, 8, 9, 15, 10, 7 y 4 pacientes presentaron disfagia de grado 2, 3, 4, 5, 6 y 7, respectivamente. En ambos grupos, los valores del promedio y la mediana del grado de disfagia fueron de 4.84 y 5, respectivamente, en los pacientes que recibieron quimiorradiación y de 4.2 y 4 en los pacientes tratados con radiación posquirúrgica. La diferencia entre los valores de ambos grupos fue estadísticamente significativa. En los pacientes del primer grupo, las respectivas proporciones de pacientes con disfagia leve, moderada y grave fueron de 23%, 44% y 33%, mientras que en los pacientes del segundo grupo, los respectivos porcentajes fueron de 32%, 49% y 19%. En este caso, la diferencia entre los grupos no fue significativa. Por su parte, entre los pacientes tratados con quimiorradiación que presentaron disfagia, la proporción de casos con tumores grandes (T3 y T4) fue mayor que la observada en los pacientes del grupo restante.

Entre las complicaciones asociadas al tratamiento radiante del cáncer de cabeza y cuello, la disfagia suele ser más grave en los pacientes sometidos a quimiorradiación que en aquellos que recibieron radiación posquirúrgica. Los autores del presente trabajo sostienen que en los futuros estudios que busquen determinar la prevalencia de aspiración en esta población de pacientes, deberá recurrirse a la implementación del estudio de TBM, ya que, en ocasiones, esta complicación puede ser silenciosa.

---

## DEMUESTRAN EFICACIA DE LA RADIOFRECUENCIA EN EL TRATAMIENTO DE LOS NODULOS TIROIDEOS BENIGNOS

### *Evaluación de la eficacia y seguridad de la ablación con radiofrecuencia para tumores benignos de la glándula tiroides*

Seúl, Corea del Sur:

La ablación con radiofrecuencia de los nódulos benignos de tiroides es eficaz para reducir el volumen de las lesiones, presenta tasas de complicaciones similares a otras técnicas mínimamente invasivas, es fácil de aplicar y efectiva en función de los costos.

Fuente científica:

[**Thyroid** 16(4):361-367, Abr 2006] – aSNC

Autores

Kim YS, Rhim H, Tae K

La ablación con radiofrecuencia (RF) de los nódulos benignos tiroideos (NBT) fríos es eficaz para reducir el volumen de las lesiones, y presenta tasas de complicaciones similares a otros enfoques terapéuticos mínimamente invasivos. Debido a que es fácil de aplicar y de controlar y a su efectividad en función de los costos, esta técnica representa una excelente alternativa para el tratamiento de los tumores benignos de dicha glándula.

Los NBT presentan incidencia muy alta y las numerosas opciones terapéuticas, tanto invasivas como conservadoras, presentan ciertas desventajas, por lo cual puede resultar difícil elegir el mejor tratamiento para los pacientes.

El control clínico con levotiroxina se utiliza con frecuencia en personas eutiroideas, pero sólo se logra reducción significativa del tamaño del nódulo en un subgrupo de enfermos y su discontinuación se acompaña de recurrencia. La aspiración con aguja fina en los casos de masas quísticas suele acompañarse de tasas de recurrencia de hasta el 58 %. Por otra parte, la resección quirúrgica requiere internación y, además de la cicatriz, presenta complicaciones bien conocidas como la hipocalcemia y la lesión del nervio laríngeo recurrente. Por estos motivos, se han desarrollado técnicas mínimamente invasivas, que incluyen la escleroterapia con etanol y la

fotocoagulación con láser. Ambas son eficaces para reducir el volumen residual de las lesiones, pero con la primera se requieren múltiples sesiones de tratamiento, lo que eleva el riesgo de complicaciones, y la segunda no es un recurso ampliamente disponible.

La ablación con RF es un procedimiento relativamente nuevo, que ha mostrado efectividad en pacientes con tumores hepáticos. Según sus autores, el presente ensayo es el primero en utilizar esta técnica para el tratamiento de los NBT en seres humanos.

La población de estudio correspondió a 30 adultos (2 hombres y 28 mujeres), con edad promedio de 39.1 años, eutiroideos. Un total de 35 nódulos fríos de tiroides, histológicamente benignos, fueron tratados con ablación percutánea mediante RF aplicada en 1 sola sesión ambulatoria por persona. Los objetivos de los investigadores fueron determinar la eficacia y seguridad de la técnica, para lo cual se compararon los síntomas clínicos y las imágenes ecográficas anteriores y posteriores a la aplicación, y se determinaron las complicaciones asociadas.

Los nódulos eran principalmente mixtos y el diámetro máximo de las lesiones osciló entre 11 mm y 56 mm (promedio de 26.6 mm) y el volumen, entre 0.57 ml y 28.21 ml (promedio de 6.3 ml).

Mediante control ecográfico, un radiólogo con experiencia introdujo una aguja recta con un electrodo activo en su extremo, enfriado internamente. En caso de ser necesario, se aspiró previamente parte del contenido líquido para evitar su derrame durante la aplicación de calor. El procedimiento se realizó con anestesia local y 23 de los 30 pacientes (77 %) requirieron sedación intravenosa debido al dolor, el que disminuyó rápidamente al finalizar la sesión.

El seguimiento fue variable, con un promedio de 6.6 meses. Comparado con el inicial, el volumen residual de los tumores se redujo 53.5 % +/- 26.5 % entre el mes y los 2.9 meses (n = 32), 36.2 % +/- 27.4 % entre los 3 y los 5.9 meses (n = 20), 30.7 % +/- 25 % entre los 6 y los 8.9 meses (n = 15) y 11.8 % +/- 10.9 % entre los 9 y los 18.5 meses (n = 13). Los tumores mixtos principalmente quísticos mostraron respuesta significativamente superior que aquellos fundamentalmente sólidos (p = 0.05). El 88 % de los pacientes informó mejoría de los síntomas clínicos, en comparación con los previos a la ablación.

Respecto de las complicaciones, la función tiroidea se mantuvo dentro de valores normales luego del procedimiento. Un paciente presentó hematoma y otro quemadura en el sitio de punción; la incidencia de lesiones iatrogénicas del nervio laríngeo recurrente fue similar a la de otras técnicas mínimamente invasivas (3.3 %).

En resumen, la ablación de los NBT mediante RF constituye una técnica eficaz en función de los costos y el tiempo requeridos. Además, presenta baja incidencia de complicaciones y no deja cicatriz residual. Por todo ello, representa una excelente alternativa para el tratamiento de los NBT fríos.

## LOS INHIBIDORES DE LA AROMATASA SON SEGUROS COMO TERAPIA ADYUVANTE DEL CÁNCER DE MAMA

### *Revisión bibliográfica sobre los inhibidores de la aromatasa para el cáncer de mama en estadios tempranos*

París, Francia:

Empleados como terapia adyuvante para el cáncer de mama en estadio inicial, con receptores hormonales positivos y en mujeres posmenopáusicas, los inhibidores de la aromatasa de tercera generación reducen el riesgo de eventos tromboembólicos en comparación con el tamoxifeno; sin embargo, es posible que existan diferencias en cuanto a la incidencia de eventos cardiovasculares entre dichos agentes, y los ensayos clínicos han confirmado el perfil de seguridad a largo plazo sólo del anastrozole.

Fuente científica:

[**Drug Safety** 29(9):785-801, 2006] – aSWC

Autores

Nabholtz JM, Gligorov J

Empleados como terapia adyuvante del cáncer de mama (CM) con receptores hormonales positivos, en estadio inicial y en mujeres posmenopáusicas, los inhibidores de la aromatasa (IA) de 3ª generación reducen el riesgo de eventos tromboembólicos, comparados con el tamoxifeno. Sin embargo, existen posibles diferencias entre tales agentes en cuanto a la incidencia de eventos cardiovasculares (CV), por lo que no deben considerarse equivalentes en la práctica diaria.

Los IA de 3ª generación, incluidos el anastrozole y el letrozol, que producen inhibición reversible de la enzima, así como el exemestano, cuyo efecto es irreversible, se utilizan en la actualidad de manera difundida, como tratamiento de primera elección para el CM avanzado, con receptores hormonales positivos, en mujeres posmenopáusicas; la efectividad clínica y el perfil de seguridad de esos agentes han cuestionado el empleo del tamoxifeno y han promovido la investigación de los IA como terapéutica adyuvante principal del CM en estadios tempranos.

La *American Society of Clinical Oncology* ha evaluado recientemente la información disponible de numerosos ensayos aleatorizados acerca de la terapia adyuvante del CM en estadios iniciales. Un panel de expertos de la misma indicó que los IA no deberían recomendarse como tratamiento inicial o posterior al empleo de tamoxifeno para las pacientes posmenopáusicas con CM temprano. El uso de IA en esa etapa de la enfermedad implicaría la exposición a dichos agentes durante mayor tiempo, por lo cual es fundamental establecer su seguridad a largo plazo.

Se ha demostrado reducción del riesgo de eventos tromboembólicos y de alteraciones uterinas con el empleo de IA, en comparación con el tamoxifeno; sin embargo, los datos han sido muy escasos hasta hace poco, como para determinar los efectos de los IA sobre el sistema CV y, especialmente, sobre el riesgo de cardiopatía isquémica. Además, se ha sugerido que las diferencias estructurales entre los agentes podrían traducirse en diferencias en sus efectos adversos.

Los autores de este trabajo revisaron la bibliografía disponible hasta julio de 2006, acerca de la terapéutica adyuvante del CM con anastrozole, letrozol y exemestano, para evaluar su posible repercusión clínica a largo plazo, con especial atención a las consecuencias CV. La mayor parte de los trabajos examinados correspondieron a pacientes con CM en estadios tempranos.

Todos los ensayos multicéntricos considerados confirmaron que los IA reducen significativamente el riesgo de eventos tromboembólicos, en comparación con tamoxifeno. Los datos del ensayo *ATAC*, que comparó este último fármaco con anastrozole durante 68 meses, mostró incidencia similar de infarto de miocardio (IM), muerte de causa CV o por cualquier etiología con ambos tratamientos, aunque anastrozole pareció asociarse con menor tasa de eventos cerebrovasculares. Además, al combinar los resultados de los estudios *ABCSG 8* y *ARNO 95*, no se observó diferencia respecto del número de IM entre las pacientes que cambiaron al tratamiento con anastrozole o quienes continuaron con tamoxifeno.

Los datos del estudio *BIG 1-98* sugirieron que la terapia adyuvante principal con letrozol puede acompañarse de incidencia significativamente mayor de eventos CV y aumento de la cantidad de

fallecimientos por causa cardíaca o cerebrovascular, en comparación con el tamoxifeno. Por otra parte, el estudio *MA-17* no halló incremento de los eventos CV al utilizar letrozol.

En relación con el exemestano, los datos actualizados de seguimiento del ensayo *IES*, no revelaron diferencia significativa en la incidencia de IM o muerte de causa cardíaca entre las participantes que cambiaron de tratamiento para usar ese agente y las que continuaron con tamoxifeno.

En conclusión, el empleo de IA se acompaña de reducción notable del riesgo de eventos tromboembólicos, en comparación con el uso de tamoxifeno. Hasta la fecha, el anastrozole es el único fármaco que cuenta con perfil de riesgos y ventajas definido hasta los 5 años de seguimiento, durante los cuales no ha surgido preocupación por la seguridad CV. En cambio, la información preliminar sobre letrozol y exemestano sugiere la necesidad de control más prolongado antes de poder realizar afirmaciones acerca de su toxicidad o no para el sistema CV. Por lo tanto, los distintos IA no deberían considerarse equivalentes en la práctica clínica.

---

## DESCRIBEN LOS AGENTES EMPLEADOS PARA MANEJO DE LA EMESIS POR QUIMIOTERAPIA

*El control de estos síntomas es necesario para evitar complicaciones y mejorar la adhesión al tratamiento*

Letterkenny, Irlanda:

En los pacientes sometidos a quimioterapia, las náuseas y vómitos afectan significativamente su calidad de vida y pueden producir deshidratación o trastornos electrolíticos. Entre los agentes empleados para evitar su aparición se incluyen los antagonistas de los receptores serotoninérgicos o dopaminérgicos, los corticosteroides y las benzodiazepinas.

Fuente científica:

[**British Journal of Hospital Medicine** 67(8):410-413, Ago 2006] – aSNC

Autores

Zubairi IH

El conocimiento acerca de los complejos procesos que determinan la aparición de náuseas y vómitos asociada a la quimioterapia ha determinado el descubrimiento de nuevos y efectivos tratamientos contra estos síntomas.

En los pacientes que reciben quimioterapia, las náuseas y vómitos pueden afectar gravemente su calidad de vida y determinar la aparición de complicaciones como deshidratación, trastornos del equilibrio electrolítico y anorexia. Las náuseas y vómitos asociados con la quimioterapia (NVAQ) pueden aparecer dentro de las primeras 24 horas de administración de la segunda (en cuyo caso responden al tipo agudo) o aparecer después de dicho momento y persistir por 6 ó 7 días. Existen ciertos factores que aumentan el riesgo de presentar NVAQ, que incluyen el sexo femenino, el antecedente de vértigo ante el movimiento y los niveles elevados de ansiedad. Los agentes quimioterápicos varían en su potencial de causar emesis. De acuerdo a esto, estos fármacos son agrupados en 5 categorías, según la frecuencia de esta complicación sea muy elevada (>90%), elevada (60 a 90%), moderada (30 a 60%), baja (10 a 30%) o muy baja (<10%).

La administración de quimioterapia determina la formación de radicales libres, los cuales, a su vez, estimulan la liberación de serotonina por parte de las células enterocromafines del intestino. La serotonina estimula receptores en las neuronas aferentes vagales abdominales, las que terminan en forma directa en el núcleo del tracto solitario. La estimulación de dicha área determina la aparición de náuseas y vómitos. La quimioterapia también induce la liberación de sustancia P, la cual estimula receptores de neuroquinina-1 y, de esta manera, determina la aparición de emesis. Otros factores que podrían participar en la respuesta emética a la quimioterapia son la histamina, la acetilcolina, el ácido *gamma*-aminobutírico (GABA) y las endorfinas.

Los fármacos empleados en el manejo de las NVAQ son los antagonistas de los receptores de serotonina, corticosteroides, antagonistas de la sustancia P, cannabinoides, benzodiazepinas,

benzamidas sustitutas (metoclopramida), butirofenonas, fenotiazinas, antagonistas histamínicos y antagonistas dopaminérgicos y serotoninérgicos combinados. Los antagonistas de la serotonina, en combinación con los corticosteroides, son considerados como la terapia estándar contra las NVAQ. Esta clase de agentes incluye el ondansetrón, el ganesetrón y el palonosetrón, cuyos efectos adversos importantes comprenden cefalea, constipación, diarrea, elevación de las enzimas hepáticas y reacciones alérgicas. La metoclopramida y las butirofenonas previenen las NVAQ a través del bloqueo de los receptores dopaminérgicos de tipo D<sub>2</sub>. Los efectos adversos de la primera incluyen erupciones cutáneas, alergias y efectos piramidales, mientras que entre los correspondientes al segundo grupo se incluyen estos últimos, la hipotensión y la sedación. Las fenotiazinas actúan principalmente a través del bloqueo de la acción dopaminérgica sobre las zonas quimiorreceptoras, y pueden producir reacciones extrapiramidales, sedación, hipotermia y síndrome neuroléptico maligno. Los antagonistas de los receptores de neuroquinina-1 bloquean la acción central de la sustancia P liberada en respuesta a la quimioterapia, e incluyen al agente aprepitant. Los cannabinoides actúan a través de mecanismos centrales que producen euforia, alteración de las sensaciones y pérdida de la memoria; entre sus efectos adversos se incluyen el síndrome de abstinencia agudo, sedación, sequedad bucal, hipotensión ortostática, vértigo y ataxia. Entre las benzodiazepinas, el lorazepam y el alprazolam son empleados en conjunción con otros antieméticos. Sus efectos adversos incluyen somnolencia, confusión, ataxia y dependencia. Por su parte, entre los agentes antihistamínicos, se emplea la ciclizina, que puede producir, como efectos adversos, somnolencia, sequedad bucal, visión borrosa, taquicardia y retención urinaria. Por último, la olanzapina es un antipsicótico atípico con actividad antagonista selectiva contra receptores serotoninérgicos, dopaminérgicos, muscarínicos, histamínicos (H<sub>1</sub>) y adrenérgicos ( $\alpha_1$ ). Sus efectos adversos comprenden hipotensión postural, bradicardia, convulsiones y síndrome neuroléptico maligno. Las actuales estrategias terapéuticas contra las NVAQ evitan la aparición de estos síntomas aún frente a esquemas altamente emetogénicos. A través del uso de estos agentes se mejora la calidad de vida y, en consecuencia, se asegura en mayor medida la adhesión de los pacientes al tratamiento quimioterápico.