



Volumen 17, Número 2, Junio 2006

Resúmenes SIIC

● QUIMIOTERAPIA EN EL CARCINOMA DE ENDOMETRIO AVANZADO Y SUS EFECTOS SOBRE LA SUPERVIVENCIA

Ioannina, Grecia

Las pruebas para la utilización de regímenes hormonales y de quimioterapia en mujeres con cáncer de endometrio avanzado son discutibles y relativamente débiles.

European Journal of Cancer 42(3): 319-326, Feb 2006

Autores:

Polyzos N

Institución/es participante/s en la investigación:

Department of Hygiene and Epidemiology, University of Ioannina, School of Medicine

Título original:

Randomized Evidence on Chemotherapy and Hormonal Therapy Regimens for Advanced Endometrial Cancer: An Overview of Survival Data

Título en castellano:

Pruebas Provenientes de Ensayos Aleatorizados sobre los Regímenes Hormonales y de Quimioterapia para el Cáncer Endometrial Avanzado: Un Panorama de los Datos acerca de la Supervivencia

Introducción

La radioterapia y la cirugía constituyen la modalidad terapéutica estándar para el tratamiento del carcinoma endometrial en estadios tempranos y para las recurrencias locales o regionales. Sin embargo, estas alternativas terapéuticas no han mostrado un beneficio claro en la enfermedad avanzada o en las recurrencias no localizadas. Por lo general, se considera que la quimioterapia y la terapia hormonal son los únicos tratamientos activos frente al cáncer endometrial avanzado. Los esquemas de quimioterapia más comunes utilizados en la práctica clínica incluyen a la doxorubicina, el cisplatino y el paclitaxel (solo o en combinación con otros agentes) y el acetato de medroxiprogesterona. Se considera que la actividad de los regímenes hormonales, principalmente aquellos basados en progestágenos, está influida por ciertos factores pronósticos, como el contenido de receptores hormonales que tiene el tumor. Sin embargo, es poco probable que las tasas de respuesta sean elevadas y el impacto exacto sobre la supervivencia es incierto. Tampoco queda claro el beneficio de la quimioterapia sobre la supervivencia. En esta reseña los autores evaluaron sistemáticamente los datos disponibles provenientes de ensayos aleatorizados sobre la supervivencia en pacientes con cáncer endometrial avanzado sometidas a regímenes hormonales o quimioterapia.

Pacientes y métodos

Se realizó una búsqueda en las bases de datos MEDLINE, EMBASE y Cochrane hasta abril de 2005, de los ensayos controlados que evaluaran diversos regímenes hormonales o de quimioterapia para el cáncer endometrial metastásico o localmente avanzado. Además, se identificaron todas las reseñas previas sobre los estudios controlados realizados sobre el tema y se utilizaron las referencias bibliográficas. Por último, se efectuaron búsquedas cruzadas en MEDLINE mediante el empleo de los nombres de los investigadores que figuraban como autores principales en al menos un ensayo elegible. Se consideraron todos los estudios aleatorizados que compararon al menos 2

grupos de regímenes de quimioterapia u hormonales diferentes en pacientes con carcinoma de endometrio avanzado (estadios IIIB o IV, no resecable o recurrente) con al menos 5 pacientes por grupo. También se aceptaron los ensayos aleatorizados que compararon diferentes esquemas de dosis del mismo agente o de agentes combinados y aquellos que compararon los tratamientos de quimioterapia u hormonales con los cuidados de sostén sin terapia sistémica. No hubo restricciones en cuanto al idioma de publicación de los estudios. Los investigadores se centraron en los resultados de supervivencia y examinaron las características de los estudios respecto de la calidad y los sesgos potenciales. De cada ensayo elegible, se extrajeron los datos acerca de los autores, el año de publicación, la revista, el tamaño de la muestra, los regímenes terapéuticos comparados, el tipo de quimioterapia o tratamiento hormonal, el país de origen de los investigadores, los criterios de elección para la población estudiada, el porcentaje de pacientes con estado funcional 2 o peor y enfermedad en estadio IV y las terapias previas. Además, se registró la mediana de la supervivencia por grupo terapéutico y la existencia de una diferencia estadísticamente significativa en la supervivencia mediana entre los grupos ($p < 0.05$). Por último, se registraron los parámetros cualitativos tales como diseño tipo ciego, modo de aleatorización, ocultamiento de la asignación y si todas las pacientes aleatorizadas fueron incluidas en el análisis de supervivencia de acuerdo con el principio de intención a tratar. Dos investigadores extrajeron todos los datos y posteriormente se alcanzó un consenso.

En cuanto al análisis, los autores clasificaron los regímenes terapéuticos y las comparaciones de acuerdo con categorías definidas: taxanos (paclitaxel), doxorrubicina, cisplatino y agentes hormonales utilizados en monoterapia o con la combinación de al menos 2 agentes. Mediante el análisis de correlación de Spearman se evaluó si el año de publicación se relacionó con el tamaño de la muestra, el porcentaje de pacientes con estado funcional 2 o peor y la proporción de pacientes con enfermedad en estadio IV. Se determinó si la supervivencia mediana mejoró con el tiempo y, de ser así, si estuvo relacionada con un sesgo de selección. A la mediana de la supervivencia en cada grupo se le aplicó un análisis de regresión respecto del año de publicación, el tamaño de la muestra y el porcentaje de pacientes con estado funcional 2 o peor. También se evaluaron los modelos de regresión multivariados que consideraron todas las variables. Todos los valores de p fueron de 2 colas, a menos que se especificase lo contrario.

Resultados

Resultaron elegibles 17 ensayos publicados en un período de 27 años. La mediana del tamaño de las muestras de los trabajos elegibles fue de 114 (rango de intercuartiles: 42 a 290). Un total de 2 964 personas fueron aleatorizadas; se consideró que 2 771 eran elegibles para el análisis de supervivencia. Trece estudios se realizaron en los EE.UU., 1 en Canadá y 3 en Europa. En la conducción de estos ensayos generalmente estuvieron involucrados grupos de trabajo con experiencia. Hubo una considerable variabilidad en el porcentaje de pacientes con estado funcional 2 o peor y estadio IV de la enfermedad. La inclusión de participantes con quimioterapia previa fue poco común, mientras que la incorporación de pacientes con terapia hormonal previa fue frecuente (9 de 14 ensayos). La mitad o más de las mujeres habían recibido radioterapia en los ensayos que proporcionaron esta información. En total se evaluaron 7 monoterapias y 14 combinaciones de agentes diferentes. El régimen hormonal más común, acetato de medroxiprogesterona, se evaluó en 3 estudios (5 grupos), 2 de los cuales compararon diferentes esquemas y dosis. El régimen de quimioterapia más común, cisplatino más doxorrubicina, se utilizó en 5 ensayos (6 grupos), uno de los cuales comparó diferentes esquemas. Cinco estudios involucraron la comparación de monoterapia con diferentes combinaciones, 5 confrontaron sólo monoterapias y 7 al menos 2 combinaciones distintas. Veintiún grupos utilizaron sólo quimioterapia (paclitaxel, $n = 2$; doxorrubicina, $n = 6$; doxorrubicina + cisplatino, $n = 7$; otros, $n = 6$); 8 emplearon sólo regímenes hormonales; y 5, regímenes hormonales y quimioterapia. Los regímenes que contenían paclitaxel sólo se utilizaron en los ensayos más recientes, publicados en 2004, y el régimen de doxorrubicina + cisplatino se empleó principalmente después del año 2000. Sólo 4 regímenes fueron involucrados en más de un estudio y solamente 2 ensayos consideraron la misma comparación (doxorrubicina *versus* la combinación de doxorrubicina + cisplatino; muestra total = 458 personas). De los 17 estudios, 3 (17%) describieron con suficiente detalle un modo apropiado de aleatorización y 8 (47%) un modelo adecuado de encubrimiento de la asignación. Sólo 4 ensayos (23%) informaron un análisis de intención a tratar. Ningún estudio fue de tipo ciego. Los datos de la mediana de la supervivencia se recabaron de 13 estudios. El único estudio en el cual se detectó un efecto estadísticamente significativo en la supervivencia comparó doxorrubicina + cisplatino *versus* doxorrubicina + cisplatino + paclitaxel + factor estimulante de colonias granulocíticas. Sin

embargo, la diferencia en la mediana de la supervivencia fue de sólo 3 meses y la significación estadística estuvo en el límite (12.3 meses *versus* 15.3 meses, $p = 0.032$). Otros 3 ensayos comunicaron algunos beneficios en la supervivencia pero sólo después de la realización de ajustes específicos. En uno de estos estudios, que comparó doxorrubicina + cisplatino *versus* doxorrubicina sola, se comunicó una diferencia significativa en la supervivencia luego del ajuste por el estado funcional ($p = 0.024$). En otro de los ensayos, que comparó altas dosis de medroxiprogesterona con las dosis más bajas tradicionales, se encontró que la mediana de la supervivencia fue peor en el grupo experimental en 4.1 meses después del ajuste por estado funcional, nivel de receptores de progesterona, estadio tumoral y edad (incremento en el riesgo relativo del 31%, $p = 0.026$). En el último estudio, que comparó doxorrubicina + ciclofosfamida con doxorrubicina sola, se observó un beneficio significativo sólo luego del ajuste por estado funcional, estadio de la neoplasia, presencia de metástasis hepáticas y en otros órganos intraabdominales (reducción del riesgo relativo ajustado del 17%, $p = 0.048$).

En cuanto al impacto absoluto sobre la mediana de la supervivencia, las diferencias entre los grupos terapéuticos fueron muy pequeñas y, en general, no superaron los 3.5 meses, con la excepción del ensayo mencionado anteriormente donde la diferencia fue de 4.1 meses, pero en contra del grupo experimental. Se encontraron pruebas sólidas acerca de que los estudios más recientes incluyeron menor porcentaje de pacientes con peor estado funcional (coeficiente de correlación entre el año de publicación y el porcentaje de personas con estado funcional 2 o peor: -0.83 , $p = 0.001$); además, los ensayos más recientes tuvieron muestras de mayor tamaño respecto de los estudios anteriores (coeficiente de correlación entre el año de publicación y el tamaño de la muestra: 0.56 , $p = 0.019$, para todas las pacientes aleatorizadas; y 0.61 , $p = 0.009$, para las participantes consideradas elegibles). En el análisis univariado, la mediana de la supervivencia fue claramente afectada por el porcentaje de pacientes con mal estado funcional (-2.3 meses por 10% de aumento en el porcentaje, $p < 0.001$), hubo significación en el límite para el tamaño de la muestra (coeficiente de regresión: 1.8 meses por 100 pacientes de aumento en el tamaño de la muestra elegible, $p = 0.060$) y se observó una mejoría de la mediana de la supervivencia con el tiempo (1.6 meses de incremento por década, $p = 0.016$). Sin embargo, la mediana de supervivencia más prolongada en los ensayos más recientes respecto de los previos se debe a la inclusión de un número significativamente menor de mujeres con peor estado funcional en los estudios más recientes. En el análisis multivariado no hubo un efecto de mejora en la supervivencia en los ensayos más recientes (0 meses por década, $p = 0.99$) y no se encontró un efecto del tamaño de la muestra sobre la supervivencia (0.2 meses por 100 pacientes de incremento en el tamaño de la muestra, $p = 0.89$) pero el efecto del estado funcional permaneció sin alteración (-2.3 meses por 10% de aumento en el porcentaje de pacientes con estado funcional 2 o peor, $p < 0.001$). El estado funcional explicó dos tercios de la variabilidad observada en la mediana de la supervivencia en estos datos (coeficiente de determinación: $R^2 = 0.72$).

Discusión y conclusión

Según los autores, los resultados de esta reseña sugieren que las pruebas para la utilización de regímenes hormonales y de quimioterapia en mujeres con cáncer de endometrio avanzado son discutibles y relativamente débiles. No se probó explícitamente que los tratamientos hormonales o la quimioterapia ofrezcan un claro beneficio sobre la supervivencia respecto de los tratamientos de mantenimiento. El único ensayo que encontró un leve beneficio en la supervivencia en el análisis no ajustado mostró significación estadística en el límite y una mejoría pequeña en la supervivencia absoluta. Los otros estudios que comunicaron un beneficio en la supervivencia se basaron en análisis ajustados, lo cual no constituye el enfoque más apropiado para ensayos aleatorizados adecuados. La variabilidad considerable en los regímenes utilizados involucra la dificultad para identificar tratamientos efectivos. Los ensayos realizados hasta ahora quizá no tengan el poder suficiente para detectar diferencias en la supervivencia. El estado funcional es un factor predictivo muy importante de supervivencia y puede explicar la mejoría de ésta con el tiempo, debido a la disminución del porcentaje de pacientes con peor estado funcional incluidas en los estudios más recientes.

En conclusión, las pruebas provenientes de los ensayos aleatorizados sobre los tratamientos hormonales o la quimioterapia para el cáncer de endometrio avanzado son discutibles y los beneficios sobre la supervivencia resultan, al menos por ahora, cuestionables.

Autoevaluación de Lectura

Según los datos provenientes de ensayos aleatorizados sobre la supervivencia de las mujeres con cáncer endometrial sometidas a regímenes hormonales o de quimioterapia, ¿cuál es el impacto absoluto sobre la mediana de la supervivencia?

- A. La mediana de la supervivencia no superó los 3.5 meses.
- B. La mediana de la supervivencia superó los 4 meses.
- C. La mediana de la supervivencia superó los 6 meses.
- D. La mediana de la supervivencia superó el año.

Respuesta Correcta

● FACTORES DE RIESGO Y ESTRATEGIAS PARA LA PREVENCIÓN DEL CÁNCER DE VEJIGA

Los Angeles, EE.UU.

Aunque las vitaminas y los compuestos herbales serían útiles para la prevención del cáncer de vejiga, en la actualidad ninguno puede recomendarse como estrategia de quimioprevención probada.

European Urology 49(2): 226-234, Feb 2006

Autores:

Leppert J y colaboradores

Institución/es participante/s en la investigación:

Department of Urology, David Geffen School of Medicine at UCLA

Título original:

Prevention of Bladder Cancer: A Review

Título en castellano:

Prevención del Cáncer de Vejiga: Una Revisión

Introducción

El cáncer de vejiga representa la cuarta neoplasia en frecuencia en hombres y la octava en mujeres, con una relación hombre/mujer de 2.6/1 y una edad promedio al momento del diagnóstico de 73 años. A pesar del descenso de las tasas de tabaquismo en los EE.UU., las tasas de incidencia ajustadas por edad en ambos sexos no se han modificado, o incluso se han elevado levemente, desde los años ochenta. En este país, el tipo histológico más frecuente es el carcinoma de células transicionales (CCT), con un origen urotelial para el 90% de los tumores de vejiga. Los factores de riesgo exógenos cumplen un papel importante en la aparición de cáncer de vejiga, principalmente el tabaquismo. La carcinogénesis vesical derivaría de la interacción entre factores ambientales y susceptibilidad genética. La mayoría de los tumores de vejiga (70% a 80%) son superficiales y pueden clasificarse como lesiones papilares superficiales *in situ* de bajo y alto grado o como neoplasias invasivas. Los tumores confinados a la mucosa pueden curarse mediante resección quirúrgica y, luego de la resección, entre 50% y 70% de los pacientes presentan recurrencia de la enfermedad, en general dentro de los 12 meses del diagnóstico. Entre 5% y 20% de estas recurrencias presentan invasión de la capa muscular.

Quimioprevención

En los últimos 10 años, la quimioprevención permitió reducir la mortalidad asociada con cánceres

epiteliales comunes en poblaciones de alto riesgo. Sin embargo, son escasos los estudios clínicos para evaluar la prevención del cáncer de vejiga. Idealmente, los agentes para quimioprevención deben ser fáciles de administrar, tener un perfil de efectos colaterales reducido, deben apuntar al metabolismo de carcinógenos internos o externos para evitar la aparición de cambios malignos y aplicarse en pacientes con alto riesgo de cáncer de vejiga. Para determinar el riesgo individual, deben establecerse biomarcadores de susceptibilidad, exposición y efecto.

Exposiciones de alto riesgo

El humo del cigarrillo es el factor de riesgo exógeno más importante para el cáncer de vejiga. Los fumadores tienen 2 a 3 veces mayor probabilidad de desarrollar CCT y 50% de todos los tumores de vejiga se atribuyen directamente al tabaquismo. Sin embargo, aún se desconoce el mecanismo exacto de carcinogénesis en fumadores. En el tabaco están presentes más de 60 carcinógenos, de los cuales inducen tumores uroteliales el 4-amino-bifenilo, la acroleína y los radicales libres del oxígeno. Las arilaminas, que incluyen los amino-bifenilos, parecen ser los carcinógenos principales en el cáncer de vejiga inducido por el cigarrillo. El tabaquismo también se asocia con alteraciones de la expresión génica de p53. Los polimorfismos genéticos en la reparación del ADN y en enzimas de fase I y II pueden potenciar el daño urotelial.

Por otro lado, los fumadores presentan mayores tasas de mortalidad específicas por cáncer de vejiga que los no fumadores (40% en comparación con 20%). El abandono del cigarrillo se asocia con una reducción significativa del riesgo de cáncer de vejiga: entre 30% a 40% luego de un año. No obstante, los ex fumadores conservan un mayor riesgo que los no fumadores, aun luego de 25 años de abstinencia.

La exposición ocupacional representa un 20% de los casos de cáncer de vejiga en los EE.UU., con períodos de latencia entre la exposición y la presentación clínica de hasta 30 a 50 años. Los químicos industriales involucrados incluyen: 2-naftilamina, 4-am inobifenilo, benzidina, anilinas, hollín, hidrocarburos alifáticos clorados y numerosos aldehídos. Los mecánicos, pintores, camioneros, metalúrgicos, técnicos dentales, plomeros, médicos, entre otros, son las ocupaciones asociadas con alto riesgo de exposición a estos carcinógenos.

Varios compuestos hallados en forma natural en el ambiente y en forma secundaria a los desechos industriales se han relacionado con carcinoma de vejiga. El arsénico es un elemento ampliamente distribuido en la naturaleza, transportado principalmente por el agua. La relación entre la exposición a arsénico y el riesgo de cáncer del tracto urinario se ha informado en estudios epidemiológicos en áreas endémicas de varios países, que incluyen la Argentina.

Los nitratos también están presentes en el agua de bebida debido al uso indiscriminado de fertilizantes y pesticidas nitrogenados. Sin embargo, el papel de los niveles de arsénico y de nitrato en la carcinogénesis de vejiga requiere mayor investigación para definir el impacto de estas exposiciones.

Papel de las modificaciones alimentarias en la prevención del cáncer de vejiga

Los fitoquímicos podrían constituir complementos útiles en la prevención de la recurrencia del cáncer mediante la interrupción de la carcinogénesis por su acción sobre la interacción entre nutrientes y genes y sobre las vías antioxidantes.

La European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC)

La EPIC es el estudio más importante sobre dieta y salud realizado hasta la fecha con más de 500 000 participantes de 10 países europeos. Fue diseñada para investigar las relaciones entre dieta, estado nutricional, estilo de vida y factores ambientales y la incidencia de cáncer y otras enfermedades crónicas. Los informes respecto de la relación entre la dieta y el cáncer de vejiga serán publicados aproximadamente dentro de un año.

El incremento de la ingestión de líquidos y la mayor producción de orina consiguiente parece reducir el tiempo de contacto de los carcinógenos con el urotelio y diluir la concentración relativa.

Un estudio de 10 años en 48 000 hombres mostró que el consumo de líquidos presenta una relación inversa con el riesgo de cáncer de vejiga. Los hombres que tomaban unos 2 500 ml de agua por día tuvieron la mitad del riesgo de presentar cáncer de vejiga que los que ingirieron menor cantidad de agua. Sin embargo, otros estudios no mostraron la misma correlación.

La ingesta calórica elevada ha sido asociada con incremento de la incidencia de cáncer de vejiga en hombres norteamericanos menores de 65 años. El consumo calórico parece afectar la tumorigénesis mediante el factor de crecimiento similar a la insulina. Diversos estudios han correlacionado el consumo de grasa dietaria con la carcinogénesis por mecanismos como el estrés

oxidativo y la formación de radicales libres. Un estudio multicéntrico español demostró que los hombres que consumen mayor cantidad de grasas saturadas presentan un aumento significativo del riesgo de cáncer de vejiga con un riesgo relativo de 2.25. Estudios posteriores confirmaron esta asociación. Además, un metaanálisis mostró una reducción del riesgo de cáncer de vejiga con una dieta reducida en grasa y con alto consumo de vegetales y frutas. Un estudio prospectivo de 39 000 sobrevivientes de la bomba atómica en Japón demostró que el consumo regular de frutas y vegetales condujo a una reducción del 50% del riesgo de cáncer de vejiga, en particular en relación con vegetales verdes y amarillos. Los vegetales parecen tener un mayor efecto protector que las frutas, principalmente en no fumadores.

Por otra parte, la incidencia de cáncer de vejiga sería menor en poblaciones asiáticas consumidoras de té. Las familias que emigran a los EE.UU. desde Japón presentan un aumento del doble de cáncer de vejiga luego de 2 generaciones. Los estudios epidemiológicos han mostrado una asociación inversa entre el consumo de té verde y el riesgo de cáncer de vejiga. El té verde es una mezcla de sustancias como cafeína, aminoácidos, lignina, ácidos orgánicos, clorofila y polifenoles. Los flavonoides hallados en este tipo de té se encuentran disponibles como suplementos dietarios. Las catequinas son miembros de la familia de flavonoides y 4 tipos de catequinas representan 40% del total de la mezcla de polifenoles; se considera que son los ingredientes activos claves del té verde. Los polifenoles de este té inhiben la carcinogénesis mediada por nitrosaminas *in vitro*. Los estudios en seres humanos confirmaron que los polifenoles del té verde interfieren con la carcinogénesis mediante la reducción de la nitración y el daño cromosómico, además de inhibir la actividad enzimática de la ornitina decarboxilasa, que se encuentra incrementada en los tumores de vejiga.

Los productos de soja protegen contra el cáncer de mama, colon y próstata. Sin embargo, la relación entre el consumo de soja y la prevención del cáncer de vejiga no resulta tan clara. Dos estudios prospectivos recientes realizados en China sugieren que el consumo elevado de soja podría conducir a tasas más elevadas de CCT en hombres.

Los pacientes con cáncer de vejiga parecen tener menores concentraciones séricas de vitamina A, C, E y selenio. La vitamina C es un potente antioxidante que limita el daño del ADN inducido por radicales libres y la formación de ciertos carcinógenos y los datos preliminares sugieren que podría desempeñar un papel en la quimioprevención del cáncer de vejiga. Por su parte, la vitamina E es antioxidante, estimula la función inmune y la apoptosis e inhibe el crecimiento de células neoplásicas; no obstante, el suplemento con altas dosis de vitamina E parece incrementar la mortalidad global. Mientras que los estudios individuales han relacionado el aporte dietario de vitamina A con la reducción del riesgo de cáncer de vejiga, un metaanálisis no halló asociación entre el consumo de varios análogos de vitamina A y el desarrollo de este tipo de neoplasia.

Antiinflamatorios no esteroideos (AINE)

El consumo regular de AINE se asoció con una reducción del 20% del riesgo de cáncer de vejiga, con una disminución aún mayor en pacientes que recibían indometacina y sulindac.

Futuro de la quimioprevención del cáncer de vejiga

El cáncer de vejiga superficial puede servir como modelo clínico para estudios de prevención y tratamiento. Una estrategia de intervención consiste en administrar el agente experimental como terapia adyuvante luego de la resección quirúrgica de los tumores superficiales de vejiga. Otro diseño consistiría en administrar el agente como terapia neoadyuvante entre el diagnóstico por citoscopia y la resección del tumor, o emplear una combinación de agentes intravesicales y sistémicos.

Conclusiones

Los estudios epidemiológicos sugieren que los productos naturales como las vitaminas y los compuestos herbales pueden conferir un beneficio en la prevención del cáncer de vejiga. Este tipo de cáncer es un objetivo interesante para los esfuerzos preventivos, dado que la excreción renal de los agentes permite la exposición prolongada a altas concentraciones de drogas en orina. Además, el urotelio puede evaluarse fácilmente mediante métodos no invasivos. La recurrencia frecuente del cáncer de vejiga superficial y la baja tasa de progresión a enfermedad con invasión muscular permite la evaluación segura y eficiente de estrategias para prevenir neoplasias de vejiga secundarias con un número modesto de pacientes y un seguimiento breve. Sin embargo, mientras que varios agentes parecen ser útiles para la prevención del cáncer de vejiga, en la actualidad ninguno puede recomendarse como estrategia de quimioprevención probada.

Autoevaluación de Lectura

Si bien los productos de soja demostraron efectos protectores contra ciertos tipos de cáncer, su consumo podría incrementar el riesgo de:

- A. Cáncer de colon.
- B. Cáncer de vejiga.
- C. Cáncer de mama.
- D. Cáncer de próstata.

[Respuesta Correcta](#)

BIOPSIA DEL GANGLIO CENTINELA CON RADIOTERAPIA INTRAOPERATORIA EN CARCINOMAS MAMARIOS

Londres, Reino Unido

La biopsia del ganglio centinela de la axila evita vaciamientos ganglionares innecesarios. La radioterapia intraoperatoria produce efectos profilácticos equivalentes a la radioterapia externa, con la ventaja de la posibilidad de aplicación en una sola sesión.

International Journal of Fertility and Women's Medicine 50(5):218-226, Sep 2005

Autores:

Keshthgar M

Institución/es participante/s en la investigación:

Department of Surgery, Royal Free and University College Medical School

Título original:

New Approaches in Breast Cancer Management: Sentinel Node Biopsy and Intraoperative Radiotherapy

Título en castellano:

Nuevos Abordajes en el Manejo del Cáncer Mamario: Biopsia del Ganglio Centinela y Radioterapia Intraoperatoria

Introducción

El cáncer de mama (CM) es la neoplasia más frecuente y de incidencia creciente entre las mujeres occidentales. Se observa una tendencia hacia el diagnóstico más temprano, atribuible a la mayor conciencia de la enfermedad y a la difusión de los programas de pesquisa. A lo largo de las 3 décadas pasadas, se ha observado un cambio radical en el manejo del CM. El presente trabajo revisa los 2 mayores avances recientes en la cirugía del CM: la biopsia del ganglio centinela (GC) y la radioterapia intraoperatoria (RI).

Biopsia del GC

A pesar de los avances en el campo del diagnóstico molecular, el estado ganglionar de la axila permanece como el factor predictivo más destacado en la práctica corriente. Las técnicas de diagnóstico por imágenes más avanzadas no son capaces de superar la precisión de la biopsia quirúrgica para establecer la diseminación a la axila. El vaciamiento ganglionar axilar (VGA) ha sido el método de referencia para la estadificación de la primera estación linfática. Debido al diagnóstico más temprano, la mayoría de las pacientes se presentan a la consulta con ganglios negativos y, por lo tanto, no reciben beneficio alguno del VGA. La tendencia a la cirugía conservadora de la

mama ha conducido a la situación irónica de promover un procedimiento para estadificación que conlleva mayor morbilidad que la cirugía del tumor primario. La biopsia del GC se presenta como una alternativa de precisión, dado que permite una linfadenectomía selectiva frente a la indicación del VGA sólo como procedimiento terapéutico para casos de ganglios positivos comprobados. Además, la posibilidad de poder examinar el GC con mayor profundidad (ultraestadificación) da lugar a identificar un subgrupo de pacientes con focos micrometastásicos, con mayor riesgo de metástasis (MTS) sistémicas que probablemente puedan beneficiarse con la terapia sistémica. Las micrometástasis detectables mediante coloración con hematoxilina-eosina tienen significación pronóstica, mientras que se considera que es menos útil con esa finalidad la demostración de pequeños focos (células tumorales aisladas) que sólo se detectan mediante inmunomarcación. Los autores comentan que el diccionario que consultaron define el término centinela como "aquel o aquello que cuida como lo hace un centinela militar". Consideran que la definición más abarcativa para el caso específico del GC es la que atribuyen al autor Morton: es el ganglio que tiene comunicación directa con el tumor y, por lo tanto, es el primer afectado cuando el cáncer metastatiza en el sistema linfático. Agregan que el debate continúa sobre si los ganglios individuales son responsables de partes especiales de la mama en la que ellos son tributarios, o bien si un solo ganglio común drena toda la glándula. Sobre la base del empleo exitoso de una inyección común periareolar, consideran que la última opción es quizá la más correcta.

Selección de pacientes para biopsia de GC

Las indicaciones iniciales fueron para tumores T1 y T2 pequeños o con pronóstico favorable, tales como los carcinomas mucinosos y tubulares sin evidencia de MTS axilares.

Hay pruebas de que la biopsia del GC permanece como procedimiento preciso en tumores de mayor tamaño. El diagnóstico intraoperatorio por congelación o impronta citológica debe emplearse para tumores con alto riesgo de MTS linfáticas a fin de reducir la necesidad de una intervención ulterior destinada a completar el VGA con el costo psicológico y económico que ello involucra.

Los resultados preliminares del estudio de los autores, realizado mediante técnicas ópticas con el empleo de espectroscopia dispersa, han mostrado resultados promisorios para alcanzar el diagnóstico preoperatorio. Sin embargo, consideran que continúa la discusión sobre la aplicabilidad a tumores multifocales y para aquellas pacientes ya sometidas a biopsias escisionales. A pesar de las preocupaciones iniciales, la biopsia del GC parece mantener su precisión luego de quimioterapia neoadyuvante; no obstante, parecería beneficioso establecer el estado ganglionar antes de comenzar con este tratamiento. El daño a los vasos linfáticos debido a la cirugía axilar o a la radioterapia (RT) puede alterar los resultados, por lo cual deben considerarse contraindicaciones relativas de la biopsia del GC. El azul patente atraviesa la barrera placentaria, razón por la que no debe emplearse durante el embarazo. La única contraindicación absoluta es la axila afectada en su aspecto clínico y radiológico, y los antecedentes de alergia al colorante.

Identificación del GC

Las técnicas para identificar el GC consisten en el empleo combinado de radiocoloide y colorante azul, que resulta en una alta proporción de éxitos y pocos falsos negativos. El sitio de inyección varía según los centros. Las vías superficiales intradérmica, subdérmica, periareolar y subareolar pueden ser más útiles que las profundas intratumoral y peritumoral. Las diferencias más importantes entre las vías residen en la velocidad de migración del coloide y la capacidad para detectar un GC de la cadena mamaria interna. La biopsia de esta última se encuentra todavía en el terreno experimental.

Según los autores, continúa el debate sobre el valor del centellograma linfático, porque algunos expertos consideran que es innecesario y oneroso, mientras que otros estiman que puede predecir el éxito de la biopsia y hasta el número de GC. Tampoco hay acuerdo sobre el número óptimo de ganglios que deberían researse como GC.

Validación de la biopsia del GC en CM

En un trabajo de Turner sobre 1 087 ganglios evaluados con inmunomarcación, el autor concluyó que si el GC estaba libre de tumor, la probabilidad de que estuvieran comprometidos otros ganglios del mismo paquete es menor a 0.1%. Desde entonces se han publicado muchos otros estudios que confirman esta aseveración. Un metaanálisis de trabajos publicados entre 1993 y 1999 incluye 4 333 pacientes. Se encontró una proporción de 7% de falsos negativos, pero en los estudios en que se empleó la técnica combinada para identificar el GC, la cifra descendió a 5%. Hasta el momento,

se cuenta con 3 estudios aleatorizados y controlados: el del Instituto Europeo de Oncología dividió 516 pacientes en 2 ramas, una de ellas integrada por pacientes en quienes la biopsia del GC fue sucedida por VGA y, la otra, por VGA sólo en los casos de GC con MTS. Para la identificación se empleó radiocoloide sin colorante. Se concluyó que el GC contaba con la capacidad para predecir el estado ganglionar de la axila con una sensibilidad de 91.2% y un valor predictivo negativo de 95.4%. La morbilidad –que consistía en dolor axilar, parestesias, trastornos en la motilidad del brazo y edema– fue significativamente menor dentro del grupo de pacientes sometidas sólo a biopsia del GC. Otro estudio británico sobre 1 031 pacientes operadas demostró que el grupo con biopsia solamente tuvo menor tiempo de internación, menos permanencia del drenaje y más rápido retorno a las actividades habituales. Un tercer estudio sobre 298 pacientes también dio por resultado las ventajas de la biopsia GC por sobre el VGA, manifestadas en este caso por menos edema del miembro superior, pocas parestesias y casi ausencia de trastornos motores. En estos casos, la observación permite reconocer que aquellas mujeres con ganglios negativos presentaban linfedema posoperatorio con mayor probabilidad que las que tenían MTS cuando se les realizaba VGA, por lo cual concluyeron que este último procedimiento debería evitarse en pacientes con ganglios negativos.

¿Qué sigue a la biopsia del GC?

Las pacientes sin MTS ganglionares presentaban pocas recurrencias axilares, lo que parece subestimar la proporción de falsos negativos que tiene el procedimiento. El manejo óptimo de las pacientes portadoras de MTS en el GC permanece en investigación. La práctica actual de la mayoría de los cirujanos es completar el VGA, pero una cierta proporción de pacientes carece de MTS más allá del GC. Por ello se ha intentado establecer si esta situación se presenta en cada caso particular y si corresponde evitar el vaciamiento. La RT axilar parece ser una alternativa promisoriosa al VGA. Se encuentran en curso estudios para establecer una conducta sobre la base de resultados en cohortes aleatorizadas.

Entrenamiento en biopsia del GC

El mayor riesgo del procedimiento es el falso negativo, porque puede derivar en un tratamiento sistémico y regional inadecuado en aquellas pacientes que potencialmente podrían beneficiarse de ellos. Para lograr los mejores resultados debe superarse la curva de aprendizaje. Se debate cuántos procedimientos practicados se requieren. Algunos expertos han puesto la cifra de 150 durante el aprendizaje, pero serían necesarios 750 para que se puedan obtener conclusiones confiables sobre la calidad de la biopsia y lograr un intervalo de confianza del 95%. Los autores consideran que estas cifras son claramente imposibles de llevar a la práctica y señalan que con 30 o 40 pacientes alcanza para superar el aprendizaje. Se muestran en desacuerdo con el clásico esquema de “ver uno, hacer uno y enseñar uno” y, en cambio, recomiendan programas de entrenamiento bien organizados, el empleo de asistencias de entrenamiento y enseñanza tutorial.

RT intraoperatoria

La mayoría de las pacientes con CM localizado se tratan con cirugía conservadora seguida por RT en toda la mama durante 4 a 6 semanas de aplicaciones cotidianas. Hay pruebas de que la recurrencia después de cirugía conservadora aparece en la mayoría de los casos, dentro del cuadrante índice adyacente al tumor primario. Ello es cierto a pesar de la observación de que la mayoría de las piezas operatorias contienen tumores microscópicos distribuidos a través de la glándula. Por lo tanto, sólo el área contigua al tumor requeriría tratamiento con RT. La irradiación parcial, sólo al cuadrante índice, se ha practicado por muchos años en forma de braquiterapia. Sobre esta base se ha ideado una nueva tecnología para irradiar el área con mayor riesgo de recurrencia local, que da la oportunidad de efectuar RT como fracción única en la misma sala de operaciones inmediatamente después de la amplia resección del tumor primario. El método se sustenta en la hipótesis de que la irradiación del cuadrante índice debería ser adecuada para el control local de la enfermedad. Si se comprueba que es exitoso, sería mucho más conveniente para las pacientes y, además, les evitaría la concurrencia diaria al centro de RT con el consiguiente ahorro de gastos para los sistemas de salud. Pero lo más importante, las radiaciones en esta técnica son aplicadas directamente en el lecho tumoral con relativa facilidad. Además, según los autores, ayudaría a disminuir la cantidad de mastectomías radicales que se llevan a cabo en países en desarrollo, donde las mujeres eligen someterse a esta cirugía a cambio de no viajar para recibir irradiación.

Radioterapia intraoperatoria en una sola fracción

Se la emplea dentro de la sala de operaciones pero requiere un acelerador lineal especialmente designado para este objetivo. Produce un haz de electrones con energías de 3 MeV a 12 MeV. La dosis sobre el lecho tumoral es de 15 a 20 Gy por minuto durante 5 minutos. Después de realizada la cuadrantectomía, el tejido mamario restante se moviliza y sutura, luego se ubica un escudo por detrás para proteger la pared torácica, el corazón y los pulmones. Los resultados preliminares en 58 pacientes tratadas en Milán demostraron la ausencia de mortalidad y la escasez de efectos colaterales. Tres tuvieron recurrencias locales. Se habían seleccionado para RI a pacientes con T1 o T2 menores de 2.5 cm sin MTS distantes, aptas para cirugía conservadora que consiste en biopsia del GC más VGA si el último había sido positivo. El mismo centro italiano comunicó luego un estudio sobre 558 mujeres que recibieron 21 Gy de RI. Se observaron 3 recurrencias locales a los 28, 29 y 39 meses. Las pacientes fueron reoperadas y se encuentran bien entre 9 y 23 meses de la segunda operación. Se observaron 13 MTS distantes sin recurrencias locales.

Dispositivo para RI con haz interno (intrabeam)

Los autores emplearon por primera vez un dispositivo con haz interno, un aparato de irradiación intraoperatoria que tiene un pequeño generador de fotones y de baja energía; se lleva a la sala de operaciones durante la cirugía y está alimentado por una fuente de 12 voltios, tiene una pistola electrónica en miniatura y un acelerador de electrones que emite rayos X de baja energía (50 kV) desde una fuente puntual. El tejido a ser irradiado permanece a una distancia de la fuente merced a aplicadores esféricos para asegurar una distribución más uniforme de la dosis. De acuerdo al tamaño de la cavidad quirúrgica, existen varios tamaños de esferas. La dosis a suministrar depende del diámetro del aplicador y de la distancia.

Se llevó a cabo un estudio multicéntrico integrado por 185 pacientes con cirugía conservadora, de las cuales 163 recibieron RI además de RT externa como sustituto del *boost* o sobredosis y 22 recibieron RT externa como única modalidad de RT. Con un promedio de seguimiento de 22 meses, se comprobó que la cicatrización de la herida había sido excelente. Hubo 2 recurrencias, de las cuales una fue un segundo primario en cuadrante diferente aparecido a los 42 meses, y la otra, un compromiso difuso de toda la mama a los 2 meses de la cirugía. El resultado a nivel cosmético fue sumamente satisfactorio.

Después de estos resultados promisorios se inició, en marzo de 2000, una fase aleatorizada en Gran Bretaña y otra se encuentra en curso en Alemania, Italia, EE.UU. y Australia. Las pacientes fueron divididas en ramas para recibir una sola fracción intraoperatoria o RT externa. El final de este ensayo incluye recurrencia local, resultado a nivel cosmético, satisfacción de la paciente y análisis de costos. Se espera que los resultados estén disponibles en 2007.

Un tema que permanece en discusión es si el efecto biológico de la dosis única de RI sobre el tejido es idéntico al de un tratamiento completo de RT externa. Existe preocupación al respecto por parte de ciertos oncólogos radioterapeutas, en relación a cuáles pueden ser los efectos a largo plazo que sigan a la administración de altas dosis de radiaciones en una sola sesión, en especial cuando podrían comprometerse tejidos que reaccionan en forma diferida. Sin embargo, ya existen pruebas que sugieren que estas dosis únicas son seguras y eficaces para ocasionar la muerte celular. Datos recientes también sugieren que, aun en el largo plazo, la RT externa seguida por un *boost* (sobredosis) confiere un excelente control. Pero, por sobre todo, los autores consideran que la RI es una alternativa a la RT externa para pacientes con CM apto para cirugía conservadora, en especial para pacientes ancianas con tumores pequeños, positivos para receptores hormonales, cuyo riesgo de recurrencia neoplásica es relativamente bajo.

Conclusión

La biopsia del GC es el recurso de elección para el manejo del carcinoma mamario temprano. El entrenamiento adecuado, el trabajo multidisciplinario en equipo y la selección apropiada de las pacientes son las claves para el éxito del procedimiento. El VGA debe contemplarse sólo en los casos de ganglios con MTS. La RT operatoria gana interés universal creciente, el concepto resulta interesante tanto para pacientes como para médicos. Los resultados preliminares provenientes de diferentes centros que utilizan técnicas distintas son promisorios, pero aún se esperan los resultados de ensayos aleatorizados con seguimiento adecuado. Hasta entonces, debe emplearse en el marco de ensayos clínicos.

Autoevaluación de Lectura

¿En qué casos de carcinomas mamarios se indica la radioterapia intraoperatoria?

- A. Carcinoma inflamatorio.
- B. Estadios clínicos con T1 N0 Mx o T2 N0 Mx en pacientes operables.
- C. Estadio clínico con T1 N0 M1.
- D. Tumor de menos de 2 cm en cuadrante superoexterno con adenomegalia supraclavicular homolateral.

Respuesta Correcta

Trabajos Distinguidos, Serie Oncología , integra el Programa SIIC-ASARCA de Educación Médica Continuada