



Volumen 17, Número 4, Septiembre 2006

Resúmenes SIIC

● ANALIZAN FACTORES PREDICTIVOS DE TOXICIDAD POR DOCETAXEL EN DOSIS SEMANALES

Sydney, Australia

Los pacientes con menor depuración de docetaxel y marcadores séricos de inflamación experimentan más efectos tóxicos luego de la administración semanal de la droga. Por su parte, los individuos que perdieron peso y presentan insuficiencia hepática tienen la peor supervivencia.

Clinical Pharmacokinetics 45(6):611-622, 2006

Autores:

Charles K y colaboradores

Institución/es participante/s en la investigación:

Department of Pharmacology, University of Sydney

Título original:

Predicting the Toxicity of Weekly Docetaxel in Advanced Cancer

Título en castellano:

Predicción de la Toxicidad del Docetaxel Administrado Semanalmente en Cáncer Avanzado

Introducción

Las grandes variaciones observadas entre los resultados clínicos de los distintos pacientes tratados con quimioterapia quizá se deben a la diferente biodisponibilidad de las drogas. Muchos de los efectos farmacocinéticos y farmacodinámicos de los agentes citotóxicos varían ampliamente entre individuos, y así sucede en el caso del docetaxel. En varios estudios se ha comunicado el efecto terapéutico de la administración de una dosis cada 3 semanas. Con este régimen, los factores que permiten predecir la farmacodinamia abarcan la concentración plasmática de alfa 1 glicoproteína ácida (AGPA), la edad, la posible disfunción hepática, la concentración de citocromo P450 (CP) y la superficie corporal.

Recientemente se ha producido un aumento del empleo de esta droga en administración semanal, con resultados todavía indefinidos, debido en parte a que la dosis y duración del tratamiento no se fijaron por consenso. En pacientes con cáncer avanzado, incluidas las personas ancianas y aquellas con bajo *performance status*, se ha demostrado que los esquemas de administración cada 3 semanas brindan resultados similares a los de aplicación semanal de la droga pero con mejor tolerancia. Los principales efectos tóxicos que limitan la dosis en esquema semanal incluyen astenia, náuseas, vómitos, diarrea y estomatitis. Sin embargo, según los autores no se habían realizado, hasta el momento del presente estudio, ensayos referidos a la seguridad del docetaxel en dosis de 40 mg/m² administrada en forma semanal a una población con cáncer. Refieren haber descrito recientemente que de los resultados de la farmacocinética en casos de cáncer avanzado surge que la depuración sistémica de la droga es similar a la que se comprueba con la aplicación cada 3 semanas. Las concentraciones de aspartatoaminotransferasa y la actividad del CP son algunos de los factores de predicción de la depuración de la droga. Por su parte, el número de regímenes quimioterápicos previos, el estado general del paciente, la pérdida de peso, la concentración de proteína C reactiva, entre otros, predicen la respuesta al tratamiento. Los autores se han propuesto como objetivo de este estudio determinar en forma prospectiva los siguientes aspectos: 1) el perfil de seguridad del docetaxel en dosis de 40 mg/m² suministrado

semanalmente a una población mixta de pacientes con neoplasias; 2) la relación entre las características iniciales de los pacientes, la farmacocinética del docetaxel y su toxicidad; 3) los factores que pueden predecir la supervivencia luego del tratamiento semanal con docetaxel.

Metodología

Se incorporaron al estudio pacientes afectados por cáncer avanzado con confirmación histológica, aptos para quimioterapia paliativa, mayores de 18 años, con *performance status* menor o igual de 3, recuento leucocitario $> 4 \times 10^9/l$, recuento de neutrófilos mayor de $1.5 \times 10^9/l$, plaquetas $> 100 \times 10$, hemoglobina > 10 mg/dl y pruebas de función hepática igual o mayor de 5 por encima del límite superior normal. Fueron excluidos los individuos con comorbilidades graves.

Todos los participantes recibieron 40 mg/m²/semana de docetaxel en forma de infusión durante una hora por 6 semanas con ciclos repetidos cada 56 días, o semanalmente durante 3 semanas con ciclos repetidos cada 28 días. Se tomaron muestras de 10 cc de sangre en las 24 horas posteriores a la infusión para determinar la farmacocinética del docetaxel. Los primeros 10 pacientes recibieron esquemas de profilaxis con corticoides el día previo, el de la inyección y el siguiente. En casos de toxicidad se interrumpió el tratamiento o se redujo la dosis a 25 mg. Todos los pacientes fueron evaluados mediante la prueba del aliento con eritromicina para determinar la función del CP. La producción de C14-CO₂ refleja la capacidad metabólica: los pacientes que presentan bajo este índice también depuran el docetaxel en forma más lenta y, por lo tanto, en ellos se observa mayor toxicidad.

Los parámetros farmacocinéticos se obtuvieron a partir del cálculo resultante de la relación entre la dosis medida en mg y el *clearance* expresado en l/h. Los efectos adversos considerados para establecer su asociación con las características de los pacientes y la farmacocinética de la droga fueron los que expresaron la toxicidad durante las primeras 8 semanas de tratamiento. La supervivencia se calculó desde la fecha de la primera infusión hasta el día de la muerte o bien el último contacto con el paciente.

Las variables capaces de impactar sobre la toxicidad y la supervivencia en casos de cáncer avanzado se agruparon en 4 categorías a los efectos del análisis estadístico: 1) características de los pacientes (edad, sexo, *performance status*, etc.); 2) medida de la exposición al docetaxel (dosis acumulada y *clearance*); 3) parámetros indicativos de la función hepática; y 4) estado nutricional e inflamatorio.

Resultados

Entre julio de 2000 y junio de 2002, 68 pacientes fueron incorporados en el estudio; en todos se evaluó la toxicidad y respuesta, además de los parámetros hematológicos y bioquímicos. La media de edad fue de 63 años. Se presentaron comorbilidades en 50% de los casos. Los fármacos concurrentes abarcaron analgésicos, antihipertensivos, antidepresivos y laxantes, aunque 1 de los participantes recibía altas dosis de dexametasona y otro rifampicina. Una proporción reducida de los pacientes tenía disfunción hepática y elevación de las transaminasas y 15 de ellos presentaban desnutrición.

El *clearance* promedio del docetaxel fue 30.1 (5.3-55.2) y la mediana de dosis semanales recibidas fue de 6 (1-28). La dosis total del tratamiento varió entre 60 mg y 1 802 mg. El 53% de los individuos recibió 6 dosis en 8 semanas de tratamiento, el esquema terapéutico se prolongó en 63 casos, de una a 4 semanas, en 37 pacientes debido a astenia, mielosupresión, toxicidad gastrointestinal y trastornos cutáneos. En 16 participantes se debió reducir la dosis por causas similares. En el 40 % de los casos se observó toxicidad de grado 3 o 4 relacionada con bajo *clearance* de docetaxel y elevación de la fosfatasa alcalina.

La mediana de supervivencia fue de 8 meses. No se verificó asociación entre ésta y la edad, el sexo, la quimioterapia previa, las comorbilidades, el tipo histológico o el *clearance* de la droga. Los factores predictivos de importancia fueron la pérdida de peso, el bajo *performance status*, la disfunción hepática, la alta concentración de CP y de interleuquina 6. De menos significación fueron la anemia y la presencia de metástasis.

Discusión

Según los autores, el presente es el primer estudio destinado a identificar predictores de respuesta en pacientes tratados con docetaxel semanal para cáncer avanzado. En consecuencia, analizaron la toxicidad de la droga en una población general de pacientes con neoplasias siempre que correspondiera aplicar este tratamiento. Se comprobó una relación significativa entre la farmacocinética y la incidencia de toxicidad hematológica grave durante las primeras 8 semanas,

en particular entre los participantes con *clearance* por debajo de la mediana. La toxicidad no hematológica se asoció con niveles más bajos de AGPA. Se ha propuesto la hipótesis de que el aumento de esta glicoproteína incrementaría la unión del docetaxel con las proteínas; así, el compuesto se distribuye en cantidades más limitadas dentro del organismo y, por lo tanto, los efectos tóxicos son menores para las células normales y para las del tumor. Esto podría influir negativamente sobre la supervivencia. Otra explicación postula que la elevación de AGPA refleja la respuesta inflamatoria asociada a una enfermedad que cursa una etapa más avanzada. En este ensayo, la medida de la exposición al docetaxel no se asoció con la supervivencia. Uno de los predictores de supervivencia en pacientes con cáncer avanzado es la presencia de marcadores de la respuesta en fase aguda, caracterizada por la elevación de la interleuquina 6, CP y AGPA, asociada con menor supervivencia en estos 2 últimos. Además de la inflamación, igual valor pronóstico tiene el mal estado nutricional y la disfunción hepática, en especial manifestada por la elevación de la fosfatasa alcalina.

Conclusión

Los factores que pueden ayudar a establecer cuáles son los pacientes en riesgo de toxicidad y de menor supervivencia cuando se suministra docetaxel en forma semanal son el *clearance* reducido de la droga determinante de trastornos hematológicos y los niveles séricos elevados de AGPA asociados con los efectos adversos no hematológicos. La combinación entre supervivencia reducida y AGPA elevada puede reflejar la respuesta inflamatoria que acompaña al cáncer avanzado. La elevación de los reactantes de fase aguda, el mal estado nutricional, la disfunción hepática y la presencia de metástasis son predictores significativos independientes de peor supervivencia, concluyen los expertos.

Autoevaluación de Lectura

¿Cuál de los siguientes es un efecto adverso que puede atribuirse al docetaxel suministrado en forma semanal?

- A. Reacción leucemoide.
- B. Intersticiopatía pulmonar.
- C. Neutropenia febril.
- D. Síndrome vertiginoso.

[Respuesta Correcta](#)

● LA COMBINACION DE 2 METODOS DIAGNOSTICOS PODRIA EVITAR LA MEDIASTINOSCOPIA EN EL CANCER PULMONAR

Basel, Suiza

El pronóstico de los pacientes con cáncer pulmonar es mucho peor cuando, a pesar de no haberse diseminado fuera del tórax, presentan ganglios mediastinales metastásicos. Esta situación se certifica mediante mediastinoscopia, una intervención quirúrgica. La asociación de tomografía por emisión de positrones con biopsia transbronquial podría evitar muchas mediastinoscopias por la especificidad, sensibilidad y valores predictivos altos de ambos métodos combinados.

European Respiratory Journal 27(5):889-894, May 2006

Autores:

Bernasconi M y colaboradores

Institución/es participante/s en la investigación:

Pulmonary Medicine, University Hospital Basel

Título original:

Combined Transbronchial Needle Aspiration and Positron Emission Tomography for Mediastinal Staging of NSCLC

Título en castellano:

Combinación de Aspiración Transbronquial con Aguja y Tomografía por Emisión de Positrones para la Estadificación Mediastinal del Cáncer de Pulmón No Microcítico Indiferenciado

Introducción

La estadificación de los ganglios del mediastino es importante en pacientes con cáncer de pulmón (CP) potencialmente resecable, porque permite diferenciar entre las etapas inoperables y las operables. Los sujetos sin metástasis ganglionares pueden ser tratados con cirugía. Además, son conocidos los beneficios de la quimioterapia neoadyuvante antes de la resección quirúrgica del estadio IIIA por N2, es decir, cuando existe compromiso ganglionar mediastinal homolateral.

La tomografía computarizada (TAC) puede ser útil para evaluar el tumor primario e identificar el aumento de tamaño de los ganglios. La sensibilidad de la TAC y de la tomografía por emisión de positrones (PET [*positron emission tomography*]) para la estadificación del CP es de 0.57 y 0.84, respectivamente, mientras que la especificidad es de 0.82 y 0.89, en igual orden. Como estos resultados no alcanzan para una decisión apropiada se suele requerir la certificación mediante el estudio de una muestra de tejido.

En un metaanálisis reciente, la sensibilidad de la biopsia transbronquial (BTB) aspirativa con aguja para ganglios mediastinales fue de 0.76 y la especificidad de 0.96. La sensibilidad y especificidad de la mediastinoscopia cervical es de 80% a 85% y la especificidad, de 100%. Este estudio se realiza en sala de operaciones con anestesia general y tiene una morbilidad y mortalidad del 2% y 0.08%, respectivamente.

La broncofibroscopia (BFC) flexible es casi siempre el primer procedimiento diagnóstico efectuado para obtener diagnóstico histopatológico en pacientes con sospecha de CP. La BTB de las adenomegalias mediastinales como recurso para la estadificación puede efectuarse rutinariamente durante la misma sesión con la guía de las imágenes de la TAC. Una BTB positiva puede evitar una estadificación quirúrgica adicional del mediastino. El valor predictivo negativo promedio de la BTB para ganglios linfáticos es de 71%, según una publicación previa a la presente. Sin embargo, los autores de este trabajo consideran que no existe información fehaciente sobre una estrategia diagnóstica resultante de la combinación de BTB y PET para identificar en forma correcta si un ganglio linfático mediastinal es benigno o maligno. Por lo tanto, el objetivo del presente trabajo consistió en determinar si la asociación de BTB de adenomegalias con PET podría incrementar el valor predictivo negativo de uno y otro método por separado y, además, evaluar si esta integración diagnóstica podría reducir el número de mediastinoscopias.

Metodología

Los autores revisaron en forma retrospectiva los pacientes con CP no a pequeñas células (CPNPC) en quienes, durante 3 años, se realizaron tanto BTB de ganglios mediastinales como PET, con el objeto de completar la estadificación. A 446 sujetos se les practicó BTB, de los cuales a 202 también se efectuó PET. De este último grupo, se seleccionaron 113 cuyo diagnóstico fue CPNPC. Los 89 restantes presentaban otras neoplasias distintas de CP o eran portadores de patología benigna. Por último, en 51 se logró la confirmación histológica de que las muestras de BTB con citología positiva correspondían a CP. La media de edad fue de 65 años y 75 pacientes eran varones.

La BFC se realizó bajo anestesia local con sedación, y la BTB se efectuó en los casos en que por TAC se detectaron ganglios mayores de 1 cm de diámetro. La muestra de BTB se tomó del lado contralateral al tumor y se practicó estudio citológico inmediato.

Los resultados se expresaron como positivos, negativos o muestras insuficientes. La PET se realizó 60 minutos después de inyectar fluoro-2-deoxiglucosa (FDG).

La decisión de llevar a cabo mediastinoscopia o resección quirúrgica curativa con vaciamiento ganglionar completo se tomó en reunión multidisciplinaria integrada por el neumonólogo, el radiólogo, el cirujano torácico, el anatomopatólogo, el oncólogo y el especialista en medicina nuclear. Cuando se contó con muestras de ganglios mediastinales por mediastinoscopia o

toracotomía que permitieran el diagnóstico definitivo, los autores calcularon la especificidad, la sensibilidad, los valores predictivos positivo y negativo y la exactitud global de la BTB, la PET y de la combinación de ambos métodos.

Resultados

La BTB fue positiva para CP en 29 de las 113 prácticas (26%). A un total de 60 pacientes no se les realizó resección ganglionar porque 47 tenían estadio IIIA y los 13 restantes no podían ser intervenidos. Entre ellos, las BTB fueron positivas en 23.

Cincuenta y tres pacientes fueron sometidos a mediastinoscopias ($n = 7$), mediastinoscopia y cirugía ($n = 9$) o sólo toracotomía ($n = 37$) con vaciamiento ganglionar. Dos pacientes fueron excluidos, por lo cual quedó una serie de 51 casos para analizar los resultados: 38 tenían N0 y N1 (ausencia de ganglios patológicos y metástasis ganglionar hilar, respectivamente), 10 presentaban N2 (adenopatías paratraqueales homolaterales) y 3 eran portadores de N3 (adenopatías paratraqueales contralaterales). En 14 casos, las muestras de BTB fueron insuficientes para el diagnóstico, dado que no se hallaron linfocitos en los extendidos. A 6 se les efectuó resección pulmonar (1 con N0, 3 con N1 y 2 con N2) y 7 pacientes no fueron operados, debido a encontrarse en esta dio IIIA, y 1 por insuficiencia respiratoria funcional.

En 51 pacientes se evaluaron 74 estaciones ganglionares. La BTB fue positiva en 6/74 (8%), negativa en 58/74 y muestra insuficiente en 10/74. En las muestras adecuadas, la sensibilidad fue de 54%, la especificidad de 100%, el valor predictivo positivo de 100%, el negativo de 91% y la exactitud de 92%. La sensibilidad de la PET en este subgrupo fue de 81%, la especificidad de 94%, el valor predictivo positivo de 75%, el negativo de 96% y la exactitud de 89%.

En 51 pacientes en quienes se realizaron mediastinoscopias se obtuvieron muestras de 153 estaciones ganglionares. En esos individuos se compararon los resultados con los de la PET. La sensibilidad de este último método fue de 68%, la especificidad de 89%, el valor predictivo positivo de 46%, el negativo de 95% y la exactitud de 86%.

La combinación de BTB con PET para la detección de compromiso ganglionar mediastinal dio lugar a los resultados siguientes: sensibilidad de 100%, especificidad de 94%, valor predictivo positivo de 79% y negativo de 100%. Esta asociación permitió establecer que en 27/51 pacientes con BTB negativas y PET sin signos patológicos se confirmara la indemnidad de los ganglios en la exploración.

Mediante la aplicación de esta estrategia combinada de 2 métodos para estadificación, en casos en que ambos resultaron negativos a pesar de haberse observado adenomegalias, los autores estimaron haber podido evitar la realización de mediastinoscopias en 29/51 pacientes (57%).

Discusión

La PET mejora la tasa de identificación de ganglios mediastinales comprometidos por CP, y la mediastinoscopia cervical es recomendable como procedimiento estándar para estadificar esa neoplasia. La sensibilidad de la PET en el presente estudio fue de 68%, la especificidad de 89% y el valor predictivo positivo de 46%, en concordancia con los valores informados en la literatura, que hace que el método por sí solo no se considere suficiente para la estadificación y, por lo tanto, requiera un complemento mediante estudio microscópico en casos en que los ganglios son positivos en la PET y en aquellos negativos con grandes dimensiones y, por consiguiente, sospechosos de alojar metástasis.

Los autores manifiestan que la BTB es un procedimiento mínimamente invasivo capaz de evitar otros recursos adicionales para la estadificación como la mediastinoscopia; además, consideran que resulta costo-efectivo si se lleva a cabo durante la misma sesión de la broncoscopia diagnóstica en todos los pacientes con sospecha diagnóstica de CP.

Sin embargo, reconocen que es una técnica que se utiliza menos de lo que se debería a pesar de sus ventajas incuestionables; por ejemplo, haberse diagnosticado N3 en 3 pacientes, lo que evitó la operación. También expresan que la sensibilidad fue baja en esta serie, hecho que atribuyen a que los pacientes fueron muy seleccionados al ser incluidos sólo los elegibles para una curación potencial mediante cirugía. Consideran que el rendimiento también podría incrementarse si se empleara en forma sistemática ecografía endobronquial para guiar el curso y la ubicación final de la aguja. Los expertos agregan que la combinación con la PET aumenta el valor diagnóstico que cada componente tiene por separado. Así, la BTB sola es capaz de reducir la necesidad de mediastinoscopia cuando se diagnostica N3 pero, además, permite un diagnóstico de positividad ante un ganglio agrandado que no capta FDG en la PET. Por otra parte, la combinación de BTB y PET podría identificar pacientes con enfermedad N2 y conducir a la cirugía a sujetos con tumores

pulmonares sin la necesidad de mediastinoscopia previa (proporción estimada en 57%) cuando correspondan a N0 y N1 y, por el contrario, tratar a aquellos con N2 y N3 con terapia neoadyuvante y posterior cirugía.

Conclusiones

La BTB aspirativa con aguja durante la BFC es útil para el diagnóstico inicial de enfermedad N3 y para la identificación de ganglios con metástasis aun cuando no capten FDG en la PET. El alto valor predictivo negativo (100%) de la BTB y la PET en ganglios que se observan agrandados en la TAC brinda la posibilidad de reducir significativamente la necesidad de mediastinoscopia mediante la identificación tanto de los candidatos que pueden recibir terapia neoadyuvante como de aquellos que pueden ser sometidos a resección quirúrgica inicial. Los autores proponen un algoritmo, que denominan de Basilea, para aplicación en pacientes con CPNCP asociado con adenopatías.

Autoevaluación de Lectura

¿Mediante cuál de los siguientes métodos se realiza la biopsia transbronquial aspirativa con aguja de los ganglios adjuntos a la tráquea, carina intertraqueobronquial o bronquios fuentes?

A. A través de un broncoscopio rígido o flexible.

B. A través de la luz de un mediastinoscopio.

C. A través de la pared torácica mediante guía tomográfica o radioscópica en tiempo real.

D. Mediante aguja bajo visión de la óptica de un videotoracoscopio (la misma aguja empleada para punción vesicular por laparoscopia).

Respuesta Correcta

● PAPEL DE LA RADIOTERAPIA EN EL TRATAMIENTO PALIATIVO DE NEOPLASIAS GASTROINTESTINALES

Ann Arbor, EE.UU.

En pacientes con neoplasias malignas del tracto gastrointestinal irresecables o metastásicas, la radioterapia puede aliviar los síntomas como dolor y hemorragia, con efectos colaterales en general bien tolerados.

Gastroenterology Clinics of North America 35(1): 125-130, Mar 2006

Autores:

Howell D

Institución/es participante/s en la investigación:

Department of Radiation Oncology, University of Michigan School of Medicine

Título original:

The Role of Radiation Therapy in the Palliation of Gastrointestinal Malignancies

Título en castellano:

El Papel de la Radioterapia en la Paliación de las Neoplasias Malignas Gastrointestinales

Introducción

Existen diversas opciones de tratamiento paliativo para los síntomas provocados por neoplasias

gastrointestinales e intraabdominales. La radioterapia (RT) es útil en ciertas situaciones clínicas en pacientes muy sintomáticos.

Esófago

Las neoplasias primarias o secundarias que afectan el esófago pueden provocar síntomas como dolor, hemorragia, odinofagia y disfagia. La extensión directa de neoplasias esofágicas avanzadas a la tráquea causa fístulas traqueoesofágicas que se asocian con síntomas como aspiración, tos y mayor riesgo de neumonía aspirativa.

En pacientes con cáncer de esófago avanzado o irresecable, el tratamiento con RT externa o intraluminal (braquiterapia [BT]) confiere beneficios paliativos. Un esquema de RT externa puede variar entre 20 Gy en 5 fracciones a 50.4 Gy en 28 fracciones. Este tratamiento puede administrarse en conjunto con quimioterapia (QT) sistémica citotóxica. La BT intraluminal con fuentes de radiación como iridio 192 provee altas dosis terapéuticas a la luz y al tejido muscular submucoso, a la vez que limita altas dosis de radiación a los órganos adyacentes. Suele administrarse una o 2 veces por semana y se han empleado varios esquemas de fraccionamiento de dosis.

El empleo de radiación impacta sobre los síntomas. El grado de alivio depende de la intensidad inicial de los síntomas, del tamaño del tumor y del estado general del paciente. Los efectos de la terapia paliativa pueden notarse pronto, a la semana, pero se requiere un curso de tratamiento completo para obtener respuesta. La RT focal suele ser bastante bien tolerada con efectos colaterales razonables.

La RT puede causar esofagitis aguda. Durante la tercera o cuarta semana de tratamiento, los pacientes pueden referir la aparición de odinofagia o síntomas de pirosis. En los sujetos tratados con QT concomitante, estos síntomas se presentan una semana antes en promedio.

Para el tratamiento de la esofagitis con RT puede emplearse una mezcla de difenhidramina, magnesio y lidocaína. En los pacientes que no responden a este esquema se utilizan analgésicos o narcóticos. También puede aparecer irritación por reflujo ácido, para lo que será útil el empleo de inhibidores de la bomba de protones en forma profiláctica o para aliviar los síntomas.

Los riesgos a largo plazo de la RT externa o BT sobre el esófago incluyen estenosis o perforación, cuya incidencia es relativamente baja. El riesgo depende de la dosis total de radiación empleada, de la dosis por fracción, la extensión tumoral y el volumen del esófago irradiado.

Estómago

Las neoplasias del estómago localmente avanzadas, irresecables y con metástasis pueden producir síntomas como melena, dolor, náuseas, vómitos y hematemesis. En estos casos, para paliar los síntomas puede emplearse RT, en general externa, con QT citotóxica o sin ella. Se debe tratar de limitar la dosis de radiación a otros órganos intraabdominales y, en especial, mantener lo más baja posible la dosis que puede alcanzar los riñones y el intestino delgado.

Un curso de RT paliativa puede variar de 30 Gy en 10 fracciones a 54 Gy en 30 fracciones. En general, la hemorragia se controla dentro de la primera semana de tratamiento. Los síntomas dependen de factores como la histología y la extensión de la enfermedad, la profundidad del compromiso de la pared gástrica y el volumen del estómago afectado. La radiación puede agravar temporariamente los síntomas como náuseas y vómitos; además, la RT gástrica se asociaría con morbilidad, que simularía o agravaría algunos de los síntomas relacionados con neoplasias. Los efectos colaterales de la radiación comprenden dolor abdominal, náuseas y vómitos, gastritis y úlceras gástricas. En pacientes tratados con altas dosis, sobre todo en el estómago, el compromiso de las células parietales puede reducir la secreción ácida y provocar dispepsia. Por lo tanto, las técnicas actuales emplean radiación gástrica parcial cuando es posible, que se asocia con menor morbilidad. Para el control de los síntomas pueden emplearse antiácidos, bloqueantes H₂ y diversos esquemas antieméticos, y para el dolor, narcóticos y combinaciones de analgésicos.

Hígado

Hasta el momento, el tratamiento de las metástasis hepáticas se basaba en la RT, pero ha surgido una amplia gama de posibilidades terapéuticas.

Las metástasis hepáticas provocan plenitud del abdomen superior, distensión, dolor local y referido. Al emplear radiación debe tenerse en cuenta el volumen del órgano tratado y la dosis total para estimar la morbilidad potencial del tratamiento. Por lo general, se emplean de 20 Gy en 8 a 12 fracciones hasta 40 Gy en 4 semanas, de acuerdo con el volumen del hígado a tratar, entre otros factores. En algunos centros se ha utilizado la RT para el tratamiento focal de las metástasis

hepáticas o hasta dos tercios de hígado. En estos casos, pueden emplearse técnicas especiales para proteger al menos una porción del órgano.

Los efectos colaterales de la RT hepática incluyen mal estado general, náuseas, vómitos y, cuando se emplean dosis elevadas sobre gran volumen del hígado, enfermedad hepática inducida por radiación.

Intestino delgado

Si bien las neoplasias primarias en este órgano son infrecuentes, el intestino delgado es una causa relevante de morbilidad en pacientes que reciben radiación en el abdomen y en la pelvis, dado que limita la dosis. La incidencia y gravedad de la morbilidad provocada por la toxicidad sobre el intestino delgado depende de la dosis total de radiación administrada, de la dosis por fracción y del volumen del intestino delgado incluido en los campos de RT. La toxicidad aumenta con el empleo concomitante de QT, el antecedente de cirugía abdominal o pélvica y la enfermedad vascular. Los síntomas de la toxicidad del intestino delgado varían entre diarrea o dolor y procesos crónicos como isquemia, obstrucción, ulceración y fibrosis.

El tratamiento de los efectos colaterales agudos es sintomático, con antidiarreicos y antieméticos. Además, los síntomas pueden mejorar con empleo de dietas reducidas en residuos y en grasas y libres de lactosa. Respecto de la obstrucción, el tratamiento comprende el reposo intestinal y, si es grave, la resección quirúrgica, la derivación del segmento obstruido o la adhesiolisis.

Páncreas

La mayoría de las neoplasias de páncreas son incurables al momento del diagnóstico y pueden presentarse con síntomas como dolor, anorexia, ictericia y pérdida de peso. En estos casos, la RT suele emplearse para intentar suprimir la enfermedad local y paliar los síntomas asociados. La radiación se administra mediante múltiples técnicas de campo con dosis entre 45 y 50.4 Gy en 5 a 5.5 semanas sobre el páncreas y el tejido adyacente. Si bien suele reducir el dolor en forma significativa, el pronóstico es adverso. Los efectos colaterales pueden asemejarse a los asociados con la RT del estómago, que incluyen náuseas y vómitos. Como el volumen de intestino delgado que recibe radiación es pequeño, la diarrea es menos frecuente. Pueden administrarse antieméticos o bloqueantes H₂ en forma profiláctica o para tratar los síntomas en pacientes que reciben radiación en esta área.

Arbol biliar

La mayoría de los pacientes con neoplasias del tracto biliar requieren procedimientos paliativos quirúrgicos o endoscópicos para aliviar los síntomas obstructivos. El empleo de RT externa con QT citotóxica sistémica o sin ella puede aliviar sustancialmente el dolor y, en ciertos casos, asociarse con supervivencia a largo plazo. También se ha descrito el empleo de BT intraluminal. Es infrecuente el control permanente de la enfermedad y de sus síntomas.

Intestino grueso

Los síntomas del cáncer de colon recurrente –dolor local o hemorragia– pueden controlarse con radioterapia local. Se debe tener presente el lugar y tamaño de la recurrencia y el empleo previo de radiación en esta región, dado que son factores que pueden limitar la dosis total a administrar. Para incrementar la respuesta también puede utilizarse terapia sistémica. Debido a la ubicación del intestino grueso en el abdomen y la pelvis, la morbilidad potencial de la terapia depende de la ubicación de la enfermedad recurrente o irreseccable y la dosis empleada.

Recto

Una de las situaciones clínicas más difíciles que deben enfrentar los oncólogos es la recurrencia pélvica de las neoplasias rectales. Los pacientes pueden experimentar dolor difícil de tratar, de acuerdo al tamaño y a la ubicación de las recurrencias. Los síntomas asociados con neoplasias rectales localmente avanzadas e irreseccables incluyen hemorragia, dolor local, obstrucción y fístulas. La radiación paliativa varía entre 40 Gy en 20 fracciones a 54 Gy en 30 fracciones. Para aumentar la respuesta suele administrarse en forma concomitante QT citotóxica sistémica. En la tercera semana de tratamiento se produce alivio de la hemorragia.

La RT del recto puede provocar síntomas como hemorragia y tenesmo y la lesión de la mucosa rectal, conducir a hemorragia, úlceras, estenosis y fístulas. Para tratar los síntomas de urgencia y tenesmo se emplea difenoxilato y atropina o loperamida. El dolor local se controla con narcóticos o analgésicos y, en ocasiones, con supositorios con opiáceos y belladona. Para la proctitis crónica se

indican enemas de esteroides y, en casos avanzados, procedimientos endoscópicos o quirúrgicos.

Conclusiones

La RT puede aliviar los síntomas en pacientes con neoplasias del tracto gastrointestinal irresecables o metastásicas. Aunque no suele lograrse el control de la enfermedad a largo plazo, pueden controlarse los síntomas como dolor y hemorragia. Los efectos colaterales asociados suelen ser bien tolerados y pueden controlarse con medidas conservadoras.

El autor concluye que el objetivo de proveer alivio al paciente comprende emplear el menor tiempo posible, con morbilidad reducida y extensión de la respuesta.

Autoevaluación de Lectura

¿Qué sustancias suelen emplearse para tratar la esofagitis por radioterapia?

- A. Difenhidramina.
- B. Magnesio.
- C. Lidocaína.
- D. Todas son correctas.

[Respuesta Correcta](#)

DESCRIBEN CONSECUENCIAS TARDIAS DE LAS TERAPIAS CONTRA EL CÁNCER EN NIÑOS

San Francisco, EE.UU.

Análisis de la prevalencia creciente de supervivencia de los niños con cáncer y de los riesgos a largo plazo relacionados con el tratamiento.

Pediatric Drugs 8(2): 71-84, 2006

Autores:

Goldsby R

Institución/es participante/s en la investigación:

Division of Pediatric Hematology/Oncology, University of California

Título original:

Surviving Childhood Cancer: The Impact on Life

Título en castellano:

Supervivencia de los Niños con Cáncer. Impacto en la Vida

Introducción

Debido a las terapias actuales, como la quimioterapia (QT) combinada, la cirugía o la radioterapia (RT), se espera que la mayoría de los niños con cáncer alcancen la edad adulta. Sin embargo, muchos de los tratamientos para mejorar las tasas de supervivencia pueden dañar las células y los tejidos sanos. El objetivo del presente artículo consistió en analizar la prevalencia creciente de supervivencia de los niños con cáncer y los riesgos a largo plazo relacionados con el tratamiento.

Riesgos y beneficios de la terapia contra el cáncer

La supervivencia a 5 años de los niños con cáncer se ha incrementado del 20% en la década de 1950 a 80% en los años noventa. Según estimaciones realizadas en los EE.UU., aproximadamente

1 de 570 adultos jóvenes entre 20 y 34 años sobrevivió a una neoplasia durante la infancia. La mayoría de los niños con neoplasias reciben tratamiento con una combinación de cirugía, RT y QT y, más recientemente, inmunoterapia dirigida o terapia molecular. Cada modalidad induce daño molecular y tisular agudo y crónico específico. Las consecuencias agudas se encuentran bien caracterizadas, mientras que los efectos tardíos se han definido recientemente: se relacionan con lesión local, como las deficiencias funcionales después de la cirugía de los miembros, impacto psicológico negativo debido a las deformidades a nivel cosmético o dolor crónico luego de la intervención, daños orgánicos específicos como deficiencias nutricionales después de cirugía intestinal o consecuencias neurológicas luego de la neurocirugía. Por su parte, la RT puede provocar efectos locales, daño tisular específico y lesión molecular. Muchos de los agentes quimioterápicos producen daño tisular u orgánico específico temprano y tardío. La mayoría de este tipo de fármacos interfiere en la replicación celular a nivel del ADN y los efectos pueden encontrarse tanto en células sanas como neoplásicas. A nivel molecular, la RT y la QT pueden provocar daño específico del ADN, como la ruptura o el entrecruzamiento de sus cadenas y cambios o mutaciones en los pares de bases. Los errores introducidos en el genoma sano pueden causar inestabilidad y acumulación de otras alteraciones genéticas y, en última instancia, efectos tardíos como la aparición de una segunda neoplasia. Los daños disminuyen con las terapias dirigidas.

Impacto sobre la calidad de vida y la supervivencia

Los logros y la salud general pueden verse afectados en los sobrevivientes a un cáncer en la infancia. De acuerdo con el diagnóstico y el tipo de terapia, los supervivientes se encuentran en riesgo de alcanzar menor nivel educativo, tasas de empleo y de matrimonios más bajas y niveles más elevados de ansiedad acerca de la posible infertilidad y los riesgos de salud para su descendencia.

Los pacientes que sobreviven a tumores del sistema nervioso central tienen los puntajes más bajos de calidad de vida, y los niños que superviven por al menos 5 años después del diagnóstico de cáncer muestran riesgo levemente más alto de mortalidad temprana en comparación con aquellos que no presentaron neoplasias, aunque el riesgo depende del diagnóstico y del tratamiento. Los supervivientes a 5 años de tumor de Wilms tienen la mejor supervivencia acumulativa (95% a los 20 años), mientras que aquellos que, durante el mismo período, sobreviven a tumores cerebrales presentan la peor supervivencia acumulativa (83% a los 20 años). Para la mayoría de los cánceres, las curvas de supervivencia difieren de las de la población general, aun 20 años después del diagnóstico, excepto para los supervivientes de leucemia linfoblástica aguda tratados sin RT, que alcanzaron 10 años o más de supervivencia libre de eventos y una supervivencia normal a largo plazo.

La causa específica de mortalidad depende del tiempo: en la primera década después del diagnóstico, la razón principal de mortalidad es la recurrencia del cáncer. En la segunda década y en las subsiguientes, las neoplasias relacionadas con el tratamiento constituyen el problema. La mortalidad tardía asociada con daño orgánico, cardíaco o pulmonar es relativamente poco frecuente, pero aumenta con el seguimiento a largo plazo. Estudios recientes demostraron que aproximadamente el 12.6% de los supervivientes de cáncer pediátrico presentarán un segundo tumor 25 años después del diagnóstico inicial. La incidencia acumulativa de una segunda neoplasia se estimó en 12% a 20%, 20 años después de finalizada la terapia. El riesgo del segundo tumor depende del diagnóstico, el tratamiento y de determinados factores: los supervivientes con predisposición subyacente al cáncer tienen el riesgo más alto de presentar una segunda neoplasia; por ejemplo, los niños con retinoblastoma familiar tienen mayor riesgo de sarcomas secundarios. Los pacientes tratados con RT muestran el riesgo más alto de tumores sólidos secundarios, en especial, cáncer de mama, de tiroides, sarcomas y carcinomas de piel, aunque en este caso el riesgo depende de la dosis y la localización. La mayoría de estos tumores tienden a aparecer tardíamente, más de 10 a 15 años luego de la terapia. Los sobrevivientes tratados con QT tienen mayor riesgo de neoplasias hematológicas que, en general, aparecen dentro de los primeros 10 años después de la terapia y se asocian con pronóstico adverso. Los pacientes tratados con etopósido o agentes alquilantes como ciclofosfamida se encuentran en riesgo de presentar neoplasias hematológicas como leucemias mieloides o linfoides agudas y linfomas. Sin embargo, no se ha aclarado si la QT incrementa el riesgo de aparición de tumores sólidos secundarios. Estudios epidemiológicos demostraron que este tipo de terapia puede potenciar la carcinogénesis inducida por la RT. La supervivencia luego de un segundo tumor no se encuentra bien documentada pero probablemente dependa del tipo, la extensión de la enfermedad y la terapia.

Impacto sobre la función de los órganos vitales El riesgo de daño de los parénquimas vitales depende de la terapia específica. Las consecuencias de los tratamientos pueden observarse a nivel neurológico, endocrino, cardíaco, pulmonar, renal, hepático, óseo, visual y auditivo.

Impacto neurológico

El impacto neurológico del cáncer y su tratamiento es más notable en los niños que sobrevivieron a tumores cerebrales. Los efectos perjudiciales pueden deberse a la neoplasia en sí y a las consecuencias de la cirugía, la RT y los distintos regímenes de quimioterapia. Independientemente del tratamiento, la mayoría de los niños sobrevivientes de un tumor cerebral presentarán secuelas neurológicas; aun los pacientes tratados sólo con cirugía muestran mayor riesgo de secuelas neurológicas tardías. Esta población también presenta mayor riesgo de accidente cerebrovascular tardío y de internación por trastornos psiquiátricos.

Impacto sobre el sistema endocrino

El cáncer y su tratamiento pueden afectar el crecimiento, el desarrollo y la imagen corporal de los supervivientes. La deficiencia de la hormona o el daño directo de los cartílagos de crecimiento pueden influir sobre la estatura final, cuyos factores determinantes principales se relacionan con la RT craneal o espinal y la menor edad al momento de este tratamiento. Los sobrevivientes de tumores cerebrales tienen el mayor riesgo de presentar una estatura más baja en la adultez, que depende de la dosis de RT. La deficiencia de la hormona de crecimiento reside en la disfunción hipotalámica-hipofisaria inducida por la radiación más frecuente y afecta en forma directa el crecimiento lineal. Además, las dosis bajas de RT craneal pueden provocar, paradójicamente, pubertad precoz, con la consiguiente disminución del crecimiento lineal. Durante todas las fases terapéuticas de la leucemia linfoblástica aguda se observa una disminución de la velocidad de crecimiento, aunque algunos estudios sugirieron que estos niños pueden lograr un desarrollo compensatorio. La QT sola por lo general no se asocia con disfunción hipotalámica-hipofisaria. Los riesgos y beneficios de la terapia de reemplazo con hormona de crecimiento en los sobrevivientes de cáncer infantil no se encuentran completamente definidos.

Por otra parte, los supervivientes a largo plazo muestran un aumento en las tasas de obesidad, cuyos factores de riesgo comprenden la RT craneal, el sexo femenino y la edad menor a 4 años al momento del diagnóstico. Puede producirse debido al daño de las áreas del cerebro responsables del control del apetito, de la conducta alimentaria y de la composición corporal; la deficiencia de la hormona de crecimiento también puede contribuir. Asimismo, los agentes quimioterápicos, en especial la prednisona y la dexametasona, pueden alterar el metabolismo, la ingesta calórica y la actividad física durante la terapia.

Los sobrevivientes de cáncer pediátrico también pueden presentar disfunción tiroidea: hipotiroidismo, hipertiroidismo, nódulos tiroideos e, incluso, carcinoma de tiroides. El trastorno más frecuente es el hipotiroidismo y los pacientes que recibieron radioterapia en la zona del cuello muestran el mayor riesgo de padecer esta endocrinopatía. El riesgo y el momento de aparición del hipotiroidismo posterior a la RT depende de la dosis. Por su parte, la QT no parece tener efecto sobre la función tiroidea.

Las deficiencias adrenocorticales, gonadotróficas y otras alteraciones en el eje hipotalámico-hipofisario son menos frecuentes y por lo general se producen debido al daño directo del tumor, la cirugía o las dosis altas de radiación (> 30 Gy).

En general, el desarrollo puberal después de la terapia contra el cáncer es normal; sin embargo, las dosis altas de RT en el eje hipotalámico-hipofisario o en las gónadas puede producir retraso puberal en varones y en mujeres.

La mayoría de las mujeres prepuberales y adolescentes que reciben dosis estándar de QT recuperan la función ovárica luego de completar el tratamiento; sin embargo, una de 6 mujeres puede presentar menopausia precoz probablemente relacionada con una reducción en la reserva ovárica. Tanto los agentes alquilantes como la RT abdominopelvicana, y en especial su combinación, incrementan el riesgo de menopausia precoz e infertilidad. Los ovarios son muy radiosensibles, y si ambos se encuentran dentro del campo de RT hay una probabilidad relativamente alta de insuficiencia ovárica, mientras que si uno o ambos ovarios se encuentran fuera de esta área, el riesgo es mínimo. La terapia mieloablative casi siempre se asocia con insuficiencia ovárica. La exposición a dosis de radiación mayores a 20 Gy se relacionó con abortos espontáneos, bajo peso de nacimiento y muertes neonatales. La frecuencia de anomalías congénitas en los hijos de madres supervivientes de cáncer infantil es similar a la de la población general.

La terapia contra el cáncer tiene un impacto sustancial sobre la función gonadal en los hombres supervivientes de neoplasias infantiles. El daño de las células germinales, manifestado como azoospermia u oligospermia, es relativamente habitual después del tratamiento contra el cáncer, mientras que la insuficiencia de testosterona manifestada por un desarrollo puberal anormal es poco frecuente. La QT y la RT influyen sobre la función testicular. Los descendientes de hombres supervivientes de neoplasias no muestran mayor riesgo de resultados adversos en comparación con la población general. Los agentes alquilantes como ifosfamida y ciclofosfamida presentan mayor propensión a inducir oligospermia. Los testículos son muy radiosensibles: las dosis bajas, aún de 2 Gy, pueden provocar azoospermia permanente. La función de las células de Leydig es menos radiosensible pero dosis mayores de 15 Gy pueden afectarla. La RT del sistema nervioso central también puede incrementar el riesgo de infertilidad.

Impacto sobre la función cardíaca

La cirugía, la QT o la RT pueden afectar el corazón. Las complicaciones quirúrgicas, como la lesión directa del corazón secundaria a una resección pericárdica, por lo general no constituyen el origen principal del compromiso cardíaco. Los agentes quimioterápicos específicos, en especial las antraciclinas (doxorubicina, daunorubicina, idarrubicina y epirubicina), y las dosis altas de ciclofosfamida son cardiotoxícas. El daño cardíaco relacionado con las antraciclinas puede presentarse en forma temprana o tardía luego de la administración y depende de la dosis. El riesgo de cardiotoxicidad inducida por antraciclinas se relaciona principalmente con la dosis acumulativa y con la edad al momento de recibir el tratamiento. Los supervivientes que recibieron dosis bajas de antraciclinas (< 250-300 mg/m²) tienen riesgo mínimo de disfunción cardíaca, mientras que aquellos tratados con dosis mayores de 450 mg/m² presentan riesgo máximo. Hasta el 5% de los niños que recibieron antraciclinas pueden presentar insuficiencia cardíaca dentro de los 15 años posteriores a la terapia. La RT del corazón puede aumentar el riesgo de cardiotoxicidad inducida por antraciclinas. El embarazo y otros factores fisiológicos de estrés del corazón pueden empeorar la función cardíaca. La RT puede dañar directamente las células endoteliales del corazón y producir alteraciones en la microcirculación que, a su vez, dañan las arterias coronarias, el miocardio y las válvulas, con las consiguientes complicaciones cardiovasculares. La enfermedad cardiovascular asociada con la RT puede ser progresiva.

Impacto sobre la función pulmonar

Los pulmones pueden ser particularmente sensibles a la RT y también pueden ser afectados por agentes quimioterápicos específicos. Los pulmones sanos tienen una tolerancia relativamente baja a este tipo de terapia. Los mecanismos para la lesión pulmonar tardía inducida por este método son complejos y no están completamente definidos. Los agentes quimioterápicos asociados con lesión pulmonar incluyen bleomicina, nitrosureas, ciclofosfamida y busulfán. El riesgo de lesión pulmonar se relaciona con los tratamientos utilizados y su intensidad. Otros factores –como los genéticos, la edad, las enfermedades pulmonares preexistentes y el hábito de fumar– pueden influir sobre el riesgo individual de toxicidad pulmonar.

Impacto sobre la función renal

La RT y la QT con ifosfamida y cisplatino pueden provocar nefrotoxicidad aguda, pero el daño a largo plazo es menos frecuente. La nefrotoxicidad tardía es más habitual con ifosfamida pero también es poco habitual. La terapia con ifosfamida se asoció con disfunción renal aguda significativa, principalmente fosfaturia y aciduria, pero menos del 5% de los pacientes presenta síndrome de Fanconi crónico. La edad menor de 3 años y las dosis altas acumulativas (> 45 g/m²) de ifosfamida aumentan el riesgo de toxicidad tubular crónica grave. El uso de MESNA (mercaptoetano sulfonato de sodio) y la hidratación con ifosfamida o ciclofosfamida disminuyó significativamente la incidencia de cistitis hemorrágica y el riesgo de fibrosis vesical. La capacidad del riñón para alcanzar la hipertrofia contralateral después de la nefrectomía minimiza el efecto de la pérdida de la función y muchos niños pueden mantener una función renal normal.

Impacto sobre la función hepática

La capacidad regenerativa del hígado hace que las secuelas hepáticas tardías de la terapia contra el cáncer sean menos probables. Si bien el daño hepático es relativamente frecuente durante la administración de QT o RT, la hepatotoxicidad tardía es rara.

Efectos óseos y musculoesqueléticos

Los corticoides, la desnutrición, la pérdida de minerales y la deficiencia de la hormona de crecimiento pueden contribuir a la osteopenia, pero no se han aclarado sus efectos a largo plazo. Algunos estudios demostraron que la mayoría de los supervivientes no mostraron disminuciones clínicamente relevantes en la densidad mineral ósea, mientras que otras investigaciones informaron una reducción en la densidad mineral ósea luego de completar la QT, con riesgo subsiguiente de osteoporosis y fracturas.

La cirugía y la RT para el control local del cáncer pueden producir consecuencias a nivel cosmético (cicatrices) y funcional. Los supervivientes de cánceres de las extremidades pueden presentar secuelas a largo plazo. Si bien se produjeron beneficios con la cirugía de preservación de miembros respecto de las amputaciones, la mayoría de los estudios no encontraron diferencias significativas en los resultados, la función, la calidad de vida o los costos. La RT debilita el hueso y conlleva riesgo de fracturas; además, puede producir crecimiento asimétrico del hueso con consecuencias a nivel estético y funcional. Los supervivientes de tumores óseos presentan las tasas más elevadas de efectos adversos sobre la salud. Luego de la RT para tratar tumores de cabeza en los niños puede producirse asimetría facial o hipoplasia centrofacial.

Efectos sobre la dentición

La QT y la RT pueden dañar los dientes, y los pacientes de menor edad son los que presentan el mayor riesgo. Los efectos específicos sobre el desarrollo de los dientes comprenden agenesia, hipodontia y atrofia de las raíces dentarias. Las anomalías dentales son la consecuencia principal de la RT maxilofacial, que puede dañar en forma permanente las células con alto índice mitótico en la capa germinal del diente y producir osteonecrosis y pérdida de las piezas dentarias. La RT también puede afectar a las glándulas salivales, alterar las secreciones y aumentar el riesgo de caries. Además, pueden identificarse irregularidades en la formación del esmalte.

Impacto sobre los órganos de los sentidos

Las complicaciones oculares de la terapia contra el cáncer producen secuelas significativas a largo plazo: las cataratas constituyen una complicación significativa de la RT. La menor edad al momento de la terapia puede aumentar el riesgo de daño ocular inducido por este tipo de terapia. Otras complicaciones del cáncer y de su tratamiento comprenden hipoplasia orbital, queratoconjuntivitis, visión doble y blefaroptosis/enoftalmos.

El cisplatino se asocia con ototoxicidad significativa que puede incrementarse con la RT combinada. La menor edad al momento de la administración de este fármaco y las dosis elevadas se relacionan con mayor grado de pérdida auditiva. Los regímenes quimioterápicos intensivos sin cisplatino también se asociaron con pérdida auditiva, al igual que la RT.

Conclusión

Con los avances en las estrategias terapéuticas, cada vez más niños y adolescentes sobreviven al cáncer; sin embargo, es crucial evaluar las consecuencias tardías de las neoplasias y de su tratamiento y adaptar las terapias futuras. Los riesgos probablemente se modifiquen a medida que se conozca más sobre los efectos específicos a largo plazo de la terapia contra el cáncer, se elaboren tratamientos dirigidos y se apliquen estrategias preventivas o intervenciones terapéuticas más efectivas. La investigación continuará permitiendo el desarrollo de estrategias terapéuticas que mejoren la supervivencia y limiten los efectos adversos tardíos.

Autoevaluación de Lectura

¿Cuál es el trastorno tiroideo más frecuente en los niños que sobreviven a una neoplasia?

- A. Hipotiroidismo.**
- B. Hipertiroidismo.**
- C. Nódulos tiroideos.**
- D. Carcinomas tiroideos.**

[Respuesta Correcta](#)

EL GOSERELIN PROLONGA LA SUPERVIVENCIA EN PREMENOPAUSICAS CON CANCER DE MAMA TEMPRANO

Londres, Reino Unido

El agregado de goserelín a la terapia adyuvante convencional prolonga la supervivencia global y libre de eventos en mujeres con cáncer de mama temprano.

European Journal of Cancer 42(7):895-904, May 2006

Autores:

Baum M y colaboradores

Institución/es participante/s en la investigación:

Department of Surgery, Institute of Surgical Studies, University College London

Título original:

Adjuvant Goserelin in Pre-Menopausal Patients with Early Breast Cancer: Results from the ZIPP Study

Título en castellano:

Goserelín Adyuvante en Mujeres Premenopáusicas con Cáncer de Mama Temprano: Resultados del Estudio ZIPP

Introducción

Numerosos estudios avalan la participación de los estrógenos en el cáncer de mama precoz. La concentración hormonal y el tiempo de exposición parecen ser algunos de los factores más importantes en este sentido y es por ello que en los últimos años se han introducido terapias – agonistas de hormona liberadora de hormona luteinizante (HLHL)– que simulan el efecto de la castración quirúrgica o por radioterapia.

Los primeros trabajos en pacientes sometidas a ablación ovárica sugerían que el procedimiento se asociaba con ciertas ventajas en términos de la neoplasia aunque con numerosos efectos adversos. Además, motivaba preocupación por los resultados a largo plazo de la menopausia prematura. La revisión más reciente mostró que las mujeres de menos de 50 años sometidas a extirpación de ovarios presentaban una reducción del riesgo de recurrencia del 25% y de la mortalidad del 24%, beneficios semejantes a los que se observan en pacientes que reciben quimioterapia (QT) adyuvante. Sin embargo, el efecto se registra esencialmente en mujeres con cánceres positivos para receptores de estrógenos. Para ser eficaz, la QT debe asociarse con interrupción permanente de las menstruaciones y, por lo tanto, el efecto a largo plazo sobre otros sistemas (por ejemplo, en hueso) sería similar al observado con la ablación quirúrgica.

Los análogos de HLHL actúan sobre el eje hipotalámico-hipofisario-adrenal: inhiben la secreción de gonadotropinas hipofisarias, con lo que se reduce la producción ovárica de estradiol a niveles posmenopáusicos. El goserelín es el fármaco más estudiado de este grupo; actualmente se lo incluye en la terapia del cáncer de mama avanzado en mujeres, antes y después de la menopausia. El índice de respuesta observado en 29 estudios fue del 36%, un resultado similar al registrado con la ablación ovárica convencional y con tamoxifeno. Además, el efecto del goserelín no parece depender de la edad, el grado tumoral, la terapia hormonal previa, la localización de la enfermedad o el estado de los receptores de estrógenos. Por estos motivos, podría representar un componente importante de la terapia adyuvante en pacientes con cáncer de mama precoz. En este trabajo se comunican los resultados del estudio más amplio realizado a la fecha en este sentido. El *Zoladex in Premenopausal Patients* (ZIPP) fue una investigación en la que participaron 4 grupos de trabajo en oncología; cada uno llevó adelante un estudio con el mismo diseño, con el objetivo principal de determinar si el goserelín con tamoxifeno o sin él se asocia con beneficios adicionales en relación con la terapia convencional en mujeres premenopáusicas con cáncer de mama.

Pacientes y métodos

La investigación ZIPP abarca 4 trabajos multicéntricos, prospectivos y aleatorizados realizados en mujeres premenopáusicas o de menos de 50 años con cáncer de mama operable, en estadio I o II. No se tomó en cuenta el estado de los receptores de estrógenos. El tratamiento local (cirugía con radioterapia o sin ella) y la QT adyuvante se planificaron según las estrategias de cada centro, antes de la aleatorización. Las pacientes del estudio de Estocolmo y de Italia fueron asignadas a goserelín (inyección de depósito de 3.6 mg por vía subcutánea en la pared abdominal, cada 4 semanas), tamoxifeno (20 mg o 40 mg por día), tratamiento combinado o sin terapia endocrinológica durante 2 años. Las mujeres del Reino Unido y del *South East Sweden Breast Group* fueron inicialmente asignadas a los mismos 4 grupos de tratamiento pero luego se permitió la terapia electiva con tamoxifeno, seguida de la aleatorización a goserelín o no. La terapia principal local incluyó cirugía (extirpación focal o mastectomía), radioterapia posoperatoria y QT sistémica adyuvante en los casos indicados y según los criterios de cada centro. Las participantes tenían diagnóstico de cáncer de mama invasivo, operable, de una mama y sin indicios de metástasis a distancia. Además, debían presentar función hepática y renal normales, recuento adecuado de neutrófilos y plaquetas y concentración normal de hemoglobina. Fueron excluidas las mujeres que habían recibido terapia hormonal en las 6 semanas anteriores al estudio, aquellas que no eran aptas para intervención y pacientes con poca expectativa de vida por la presencia de comorbilidades. Tampoco fueron incluidas las mujeres tratadas por otras neoplasias o en las que el carcinoma mamario había infiltrado el tejido muscular o la pared del tórax, presentaba ulceración o infiltración de la piel o de los ganglios axilares. Se trató de que las participantes comenzaran el tratamiento lo más rápidamente posible después de la cirugía. El tamoxifeno se administró por vía oral, mientras que el goserelín se aplicó por vía subcutánea. La terapia continuó durante 2 años o hasta la aparición de algún punto de evaluación o de eventos adversos.

Resultados

Entre 1987 y 1999 fueron incluidas 2 710 mujeres; las características iniciales eran homogéneas. A los 5.5 años de seguimiento en promedio, el 27% de las pacientes asignadas a goserelín y el 32% de las del grupo de control presentó un primer evento.

El fármaco se asoció con una reducción estadísticamente significativa (20%) del riesgo de un evento (primera recurrencia, cáncer primario, secundario o muerte) en comparación con mujeres que no recibieron el goserelín (*hazard ratio* [HR] de supervivencia libre de eventos de 0.80, $p = 0.002$). A los 5 años, la diferencia absoluta en este parámetro fue de 5.2% (74.6% y 69.4% en el grupo con goserelín y en el que recibió placebo, respectivamente). También se registró un beneficio en la supervivencia global: las participantes tratadas con el goserelín presentaron 19% menos de riesgo de fallecer (HR para supervivencia global de 0.81, $p = 0.038$). En el análisis de supervivencia, el 14% de las pacientes asignadas a goserelín en comparación con el 17% de las del grupo de control falleció; la mayoría de las defunciones pudo atribuirse al cáncer de mama. La diferencia absoluta en la supervivencia global a los 5 años fue del 2.7% a favor de goserelín. El tamoxifeno se asoció con una supervivencia libre de eventos de 0.79 y con una supervivencia global del 0.83, de acuerdo con las cifras observadas en trabajos previos. Los HR para ambos parámetros fueron similares en los 4 trabajos.

Se presentaron tumores nuevos en 53 mujeres del grupo tratado con goserelín y en 62 del grupo control; 75 de estas lesiones fueron contralaterales (32 y 43, respectivamente). El riesgo de incidencia de cáncer contralateral (como primer evento) fue ligeramente inferior en las pacientes que recibieron goserelín; sin embargo, la diferencia no fue estadísticamente significativa (riesgo relativo [RR] de 0.75). El RR de cáncer contralateral fue de 1.0 en participantes que no recibieron goserelín ni tamoxifeno, de 1.25 para mujeres tratadas únicamente con tamoxifeno, de 0.94 para aquellas que sólo recibieron goserelín y de 0.83 para las tratadas con ambos fármacos.

El análisis por subgrupos reveló que el goserelín fue más eficaz en pacientes sin adenopatías, con tumores con receptores positivos para estrógenos y en aquellas que no habían recibido QT. Asimismo, las mujeres que parecieron obtener mayor beneficio a partir del tratamiento con el goserelín fueron las que presentaron tumores con receptores estrogénicos positivos y que no habían recibido QT (HR de 0.68); sin embargo, las tratadas con QT también se vieron favorecidas (HR de 0.83), al igual que las pacientes con tumores sin receptores que no habían recibido QT (HR de 0.79). En cambio, las participantes con neoplasias sin receptores y tratadas con QT no obtuvieron beneficio alguno a partir del tratamiento con goserelín (HR de 1.19).

En comparación con las mujeres que no recibieron goserelín ni tamoxifeno (grupo control), las asignadas a cualquiera de estas drogas o a terapia combinada tuvieron un HR semejante. Los

datos no fueron suficientes para afirmar que el tratamiento mixto se asocie con el mayor efecto. Por último, el resultado fue similar en pacientes de más de 40 años.

El porcentaje de participantes que presentó al menos un efecto adverso fue del 18% en el grupo control y del 65% en el grupo de terapia mixta. Las manifestaciones secundarias más frecuentes incluyeron sofocos: 17% de las que recibieron tamoxifeno, 26% de las tratadas con goserelín y 44% de las del grupo de terapia mixta. Otro efecto adverso frecuente fue el aumento de peso, más habitual entre mujeres que recibieron ambos fármacos.

Discusión

El análisis combinado de estos 4 trabajos brinda la mayor información a la fecha en relación con el efecto del goserelín como tratamiento adyuvante en cáncer de mama precoz. En mujeres premenopáusicas, el agregado de goserelín a la terapia adyuvante convencional se asocia con mayor supervivencia global y libre de eventos. Además, el fármaco es bien tolerado: los efectos adversos más frecuentes consisten en sofocos, aumento de peso y sequedad vaginal. Se refirió que estas manifestaciones suelen ser persistentes en pacientes que recibieron QT con anterioridad pero reversibles en aquellas no tratadas con esta terapia. Según los autores, la respuesta observada en mujeres con tumores sin receptores estrogénicos quizá obedezca a la presencia de niveles bajos, no detectables de estas moléculas, a resultados falsos negativos en relación con las técnicas que se utilizaban para su detección hacia fines de la década de 1980 o a una respuesta diferencial en pacientes con receptores negativos para estrógenos y positivos para progesterona (respecto de las neoplasias sin ninguno de estos receptores).

En función de los resultados de esta amplia investigación, el goserelín puede considerarse una opción eficaz y segura para utilizar en combinación con las terapias adyuvantes convencionales. Otros análisis y el seguimiento más prolongado de las pacientes del estudio ZIPP, concluyen los expertos, seguramente serán de gran utilidad para brindar información definitiva.

Autoevaluación de Lectura

¿Qué efecto tiene el goserelín en mujeres premenopáusicas con cáncer de mama precoz?

- A. Prolonga la supervivencia global.**
- B. Prolonga la supervivencia libre de eventos.**
- C. Ambos efectos.**
- D. El goserelín no es útil en estas pacientes.**

[Respuesta Correcta](#)