



Volumen 17, Número 6, Noviembre 2006

## Resúmenes SIIC

### ● AVANCES EN EL TRATAMIENTO DEL CÁNCER DE PANCREAS

Houston, EE.UU.

El cáncer de páncreas es una enfermedad mortal que, en general, muestra una respuesta desalentadora al tratamiento. En el presente estudio se analizó la efectividad actual de la quimioterapia y sus perspectivas futuras.

Drugs 66(8):1059-1072, 2006

*Autores:*

Xiong HQ, Carr K, Abbruzzese JL

*Institución/es participante/s en la investigación:*

The University of Texas M.D. Anderson Cancer Center

*Título original:*

Cytotoxic Chemotherapy for Pancreatic Cancer

*Título en castellano:*

Quimioterapia Citotóxica para el Cáncer de Páncreas

#### Introducción

El cáncer de páncreas representa la cuarta causa de muerte por neoplasias en los EE.UU. En general, las tasas de curación son muy bajas, incluso en aquellos sujetos sometidos a resecciones quirúrgicas completas; en estos casos, la quimioterapia adyuvante mejora la supervivencia global de los pacientes. Para cuidados paliativos frente a un cáncer localmente avanzado se utiliza quimiorradiación, pero la mayoría de las veces la enfermedad se diagnostica en etapas avanzadas donde el único tratamiento, de limitada eficacia, es la quimioterapia.

El presente trabajo analizó los recientes progresos en la quimioterapia citotóxica aplicada al cáncer de páncreas avanzado, sobre la base de los adelantos logrados en biología molecular que permitieron una mayor comprensión del proceso de carcinogénesis.

#### Quimioterapia con un solo fármaco para el cáncer de páncreas avanzado

Antes de la introducción de la gemcitabina, numerosos agentes (taxanos, derivados del platino, antraciclinas, campotecanos y fluorouracilo) fueron empleados sin eficacia en el tratamiento del carcinoma pancreático. La gemcitabina –recomendada por la *Food and Drug Administration* como terapia de primera línea en el cáncer de páncreas avanzado– es un análogo de la desoxicitidina que se metaboliza a un compuesto trifosfato que inhibe la síntesis del ADN y ARN. Estudios en fase II demostraron que el tratamiento con este fármaco es efectivo tanto en pacientes en estadios avanzados de la enfermedad y que nunca recibieron quimioterapia, como en aquellos que no obtuvieron beneficio con otras drogas (por ejemplo, con fluorouracilo).

La efectividad principal de la gemcitabina radica en aliviar los síntomas debilitantes relacionados con el cáncer como la caquexia, el dolor resistente al tratamiento, la fatiga extrema y la anorexia. En las distintas investigaciones, este efecto se mide como respuesta clínica beneficiosa. Un estudio en fase II que comparó la gemcitabina con el fluorouracilo demostró que el tratamiento con la primera se asoció con una tasa de respuesta clínica beneficiosa superior (23.8% vs. 4.8%) y una

mayor supervivencia (5.7 vs. 4.4 meses). Se debe destacar que el beneficio clínico no estuvo necesariamente asociado con una respuesta tumoral significativa a pesar de que tradicionalmente se considera este parámetro como un indicador de eficacia terapéutica.

### **Quimioterapia combinada**

Varios estudios en fase II evaluaron el tratamiento combinado de gemcitabina con otros fármacos como el oxaliplatino, docetaxel y fluorouracilo con resultados alentadores. La combinación de gemcitabina con cisplatino, epirrubicina y fluorouracilo en un mismo esquema (PEFG) mostró los mejores resultados, con una tasa de respuesta del 51%, supervivencia al año del 39% y una mediana de supervivencia de 11 meses. Sin embargo, los hallazgos de estos estudios en fase II se deben analizar con cautela debido a que ciertas debilidades metodológicas como sesgos de selección y grupos de pacientes heterogéneos y de número reducido pueden actuar como factores de confusión y magnificar el efecto del tratamiento.

En los últimos 5 años se llevaron a cabo 11 estudios aleatorizados en fase III que compararon la monoterapia con gemcitabina con varias combinaciones que incluyeron este fármaco. La combinación de gemcitabina con fluorouracilo no demostró beneficios frente a la monoterapia con la primera. Las combinaciones con oxaliplatino o con cisplatino resultaron superiores a la monoterapia en términos de respuesta, supervivencia libre de enfermedad y beneficio clínico, pero la mejoría en la supervivencia global no alcanzó significación estadística.

En un estudio en fase III, el esquema PEFG en comparación con la monoterapia se asoció con una mejoría en la supervivencia libre de enfermedad (60% vs. 28%) y en la tasa de supervivencia al año. Dado que estos resultados favorables se obtuvieron en una muestra pequeña de pacientes y debido a la potencial toxicidad del tratamiento, los autores consideraron que se necesitan estudios mejor diseñados para avalar su recomendación. La combinación de gemcitabina con capecitabina fue hasta el momento el único esquema que mostró, en un estudio en fase III, una ventaja en la supervivencia al compararla con la monoterapia.

Para los autores, el diseño de los estudios clínicos debe ser revisado y adaptado a las características particulares que posee el cáncer de páncreas. En los estudios en fase II se debe evitar considerar las tasas de respuesta tumoral como criterio de valoración debido a que en los pacientes con carcinoma pancreático el verdadero tamaño tumoral es sumamente difícil de medir. Además, a diferencia de lo que sucede con otros cánceres, el tamaño o la carga tumoral no se correlaciona ni con la supervivencia ni con el estado general de los pacientes. Se debe incrementar el número de participantes de los estudios puesto que en ocasiones la eficacia de un tratamiento resulta subestimada si la muestra de pacientes era reducida. Asimismo, los autores sugieren que los participantes deben ser estratificados de acuerdo con el grado de progresión de la enfermedad (localmente avanzado vs. metastásico) y su estado general.

### **Perspectivas futuras**

Nuevos agentes se ensayaron en diversos estudios clínicos. Algunos trabajos recientes utilizaron el esquema S1, una combinación de 3 fármacos –tegafur (precursor del fluorouracilo), dihidroxi piridina y oteracilo– con la cual se incrementa el efecto antitumoral del fluorouracilo y, al mismo tiempo, se minimiza su toxicidad gastrointestinal. Este esquema mostró resultados promisorios al usarse solo o en combinación con gemcitabina. Otros estudios (todos en fase II) emplearon taxanos semisintéticos como la ixabepilona o diversas combinaciones como capecitabina con oxaliplatino, fluorouracilo con oxaliplatino y gemcitabina con capecitabina.

El tratamiento con agentes moleculares se halla en continuo desarrollo. Actualmente se encuentran en estudio 2 fármacos que actúan sobre el factor de crecimiento epidérmico, una pieza clave en la progresión de la enfermedad. Estos 2 agentes son el erlotinib (un inhibidor de la tirosina quinasa) y el cetuximab (un anticuerpo monoclonal). Un estudio aleatorizado en fase III que comparó la gemcitabina combinada con el erlotinib frente a la gemcitabina más placebo demostró que los pacientes del primer grupo obtuvieron una pequeña pero significativa mejoría en la mediana de supervivencia (6.4 vs. 5.9 meses). La tasa de supervivencia al año mejoró de 19% a 24% y la supervivencia libre de enfermedad de 3.5 a 3.8 meses. Sobre la base de estos resultados actualmente se señala al erlotinib como droga de primera línea en el tratamiento del cáncer de páncreas avanzado.

## Conclusión

El cáncer de páncreas es una enfermedad con mal pronóstico y con escasa respuesta a la quimioterapia. En los últimos años, el empleo de la gemcitabina, sola o en combinación con otros fármacos citotóxicos o con agentes moleculares mostró resultados promisorios.

## Autoevaluación de Lectura

---

¿Cuál de los fármacos analizados mostró resultados más promisorios en el cáncer de páncreas?

- A. Docetaxel.
- B. Gemcitabina.
- C. Ifosfamida.
- D. Fluorouracilo.

### Respuesta Correcta

---

## ● LA EDAD AVANZADA NO IMPIDE LOS TRATAMIENTOS INTENSIVOS PARA EL CÁNCER DE PANCREAS

Onomichi, Japón

Si el cáncer de páncreas se encuentra en etapa de curación es posible planear cirugía radical aun en pacientes de edad avanzada; también pueden aplicarse esquemas de poliquimioterapia con fluorouracilo o paclitaxel si el estado general lo permite. En otros casos, los cuadros obstructivos derivados del crecimiento tumoral o el dolor terebrante que la neoplasia provoca se tratan en forma paliativa.

Drugs & Aging 23(5):403-410, 2006

*Autores:*

Hanada K, Hino F, Amano H

*Institución/es participante/s en la investigación:*

Department of Gastroenterology, Onomichi General Hospital

*Título original:*

Current Treatment Strategies for Pancreatic Cancer in the Elderly

*Título en castellano:*

Estrategias Terapéuticas Actuales para el Tratamiento del Cáncer de Páncreas en Ancianos

## Introducción

Las estadísticas recientes han demostrado que el cáncer de páncreas (CP) es una de las neoplasias humanas de mayor mortalidad en Japón y en los países occidentales. La incidencia de la enfermedad aumenta con la edad, por lo que es más frecuente en personas mayores de 70 años. Como el páncreas se encuentra en una ubicación relativamente inaccesible del abdomen, es difícil de diagnosticar un cáncer que lo afecte mientras transcurre una etapa temprana de su evolución. Aproximadamente el 85% de los pacientes se presenta con enfermedad localmente avanzada o ya diseminada. En Japón, el CP es la quinta causa de mortalidad por cáncer después del pulmonar,

gástrico, colónico y mamario.

En los EE.UU. sólo el 13% de todos los pacientes con CP reciben el diagnóstico antes de los 60 años; en cambio, casi la mitad son reconocidos como pacientes afectados por esta enfermedad después de los 75 años. En la actualidad, a pesar de que la cirugía ofrece las mejores oportunidades para aumentar la tasa de supervivencia, muchos ancianos presentan comorbilidades asociadas que aumentan el riesgo de complicaciones. Se ha informado que de los individuos menores de 55 años, el 22.5% pudo ser operado; en cambio, en el grupo de 70 a 74 años lo fue el 13.5% y sólo se realizó la intervención quirúrgica en 6.3% de los mayores de 80 años. Asimismo, en los ancianos es menos probable que pueda suministrarse quimioterapia, como sí puede hacerse en pacientes de menor edad.

Lamentablemente, a pesar de que muchos de los portadores de CP son ancianos, son pocos los datos disponibles sobre la enfermedad en este grupo de edad. Por ello, los autores se propusieron comentar las estrategias terapéuticas para el CP en personas de edad avanzada.

### **Diagnóstico y estadificación**

Varias comunicaciones informan sobre la menor probabilidad de que se logre estadificar el CP en pacientes ancianos en comparación con los individuos más jóvenes, a pesar de lo cual los primeros tienen peor supervivencia a los 5 años respecto de los últimos; esto puede ser el resultado del tratamiento menos intensivo en los mayores y de la mortalidad debida a comorbilidades.

Como recurso de primera línea para detectar CP se recomienda emplear la ecografía transabdominal, en especial en ancianos con dolor del abdomen superior o ictericia. Se ha informado que la sensibilidad del procedimiento para esta enfermedad varía entre 44% y 89% y que la ecografía periódica es útil para detectar carcinomas de páncreas menores de 1 cm.

Recientemente, la ecografía con resolución por contraste ha demostrado ser de utilidad. La ecoendoscopia se emplea desde hace 20 años con la intención de superar las dificultades de la ecografía transabdominal. La precisión de aquella para establecer el estadio de un tumor es de 70% a 90%. La punción por biopsia aspirativa con guía de ecoendoscopia es un procedimiento seguro para obtener el diagnóstico, aun en ancianos.

La tomografía computarizada (TC) también se recomienda como procedimiento inicial en pacientes con sospecha de CP. La TC dinámica helicoidal con cortes finos de abdomen y pelvis es el estudio más importante para estadificar y observar las relaciones entre el tumor y las estructuras anatómicas cercanas. La resonancia magnética es tan sensible como la TC para detectar CP, aunque se la reserva para descubrir tumores pequeños que no deforman el páncreas y para tumores presumiblemente ubicados en la cabeza, sin masa que pueda observarse en la TC. Recientemente, se ha propuesto la colangiopancreatografía por resonancia magnética, por ser tan efectiva como la ecografía para la detección de esta neoplasia. Las imágenes que se logran mediante tomografía por emisión de positrones también sirven para pesquisa de CP. La colangiopancreatografía retrógrada se emplea para obtener imágenes de los conductos biliares y pancreáticos. La sensibilidad y especificidad del procedimiento es de 74% y 94%, respectivamente. Se ha informado de la posibilidad de obtener muestras citológicas por escobillado del conducto pancreático realizado a través de la cánula llevada por el endoscopio.

Varios hechos biológicos están involucrados en la patogénesis del CP, como la expresión del *p53*, gen supresor de tumores: se ha informado que el aumento de la expresión está asociado con pronóstico adverso y la edad avanzada de los pacientes portadores, independientemente del estadio.

En relación con los hallazgos radiológicos y endoscópicos, los pacientes mayores deberían ser divididos en 3 grupos: aquellos que presentan tumores resecables, lesiones localmente avanzadas y metástasis a distancia. El plan terapéutico para cada paciente anciano debe tener en cuenta su estado general.

### **Estrategias terapéuticas**

#### *Enfermedad resecable*

Se define como tal al CP sin evidencia del compromiso de la arteria mesentérica superior ni del tronco celíaco, con permeabilidad de la confluencia venosa entre la mesentérica superior y la porta, sin la presencia de metástasis a distancia. La única estrategia curativa reside en la resección quirúrgica; sin embargo, menos del 20% de los casos son resecables. La mortalidad de la duodenopancreatectomía (DPM) ha disminuido, a juzgar por los informes de centros que refieren

cifras menores del 5%. Los pacientes mayores de 75 años requerirán terapia intensiva con mayor probabilidad que los más jóvenes, debido a complicaciones cardíacas y compromiso nutricional generados por la resección. La localización predominante de los tumores resecables es la cabeza y la región periampular; para estos casos, la DPM estándar o con preservación del píloro son las operaciones electivas, independientemente de la edad de los pacientes. Un estudio reciente de un único centro evaluó si la edad fue un factor de morbilidad y mortalidad significativo en pacientes sometidos a DPM: si los 70 años se emplean como línea de corte, no se encontró diferencia entre pacientes menores y aquellos que superaban esta edad, siempre que se tomen en consideración las comorbilidades, el empleo de antibióticos preoperatorios, la pérdida de sangre durante el acto quirúrgico o la duración de la estadía hospitalaria. Tampoco se encontró diferencia significativa en la tasa de complicaciones y no se produjeron muertes en pacientes mayores de 70 años. Otras series tampoco demostraron diferencias en cuanto a mortalidad, morbilidad y pérdidas de sangre, a pesar de que la línea de corte fueron los 80 años en lugar de los 70. En cambio, sí predicen una mayor supervivencia que la operación haya sido radical o no y que los ganglios hayan estado comprometidos o no por la neoplasia.

Con frecuencia se suministra radioterapia o quimioterapia posoperatorias con la intención de prolongar la supervivencia. Los regímenes de monoterapia con fluorouracilo o poliquimioterapia con esta misma droga con el agregado de gemcitabina resultaron ser mejores que la observación sola en ensayos de terapia adyuvante; sin embargo, los datos disponibles no son suficientes para concluir acerca de la tolerancia y los beneficios de la quimioterapia y la radioterapia en pacientes ancianos.

#### *Enfermedad irreseccable o localmente avanzada*

La enfermedad localmente avanzada se define como aquella en que el tumor incluye una estructura vascular como la arteria mesentérica superior, el tronco celíaco o la confluencia venosa entre la porta y la mesentérica. La terapia estándar para el carcinoma irreseccable o localmente avanzado reside en la combinación de radioterapia con poliquimioterapia que contenga fluorouracilo. De esta manera, se lograron supervivencias cuya duración duplicó a la de la radioterapia aislada.

Los agentes radiosensibilizantes se emplean junto con la radioterapia con el objeto de mejorar los resultados del fluorouracilo. El empleo de gemcitabina permitió beneficios clínicos al 55% de los pacientes. Lamentablemente existen pocos datos sobre pacientes ancianos, porque son considerados de alto riesgo para quimioterapia y radioterapia debido a que las disfunciones hepática y renal reducen el metabolismo y la excreción de las drogas. Sin embargo, en la práctica, los resultados indican que después de una cuidadosa selección de los pacientes, la combinación de quimioterapia con radioterapia puede ser una buena opción terapéutica para pacientes ancianos portadores de CP avanzado. El paclitaxel es otro agente radiosensibilizante mediante el que se han obtenido 33% de respuestas parciales y 39% de estabilidad en la enfermedad.

#### *Cáncer con metástasis*

En esta etapa aparece el debilitamiento progresivo, con dolores intensos, anorexia, caquexia, pérdida de peso y ascitis. También pueden observarse episodios de tromboembolismo o estrechamientos gastrointestinales y de las vías biliares. A ello suele agregarse ascitis por carcinomatosis peritoneal y trastornos de la motilidad intestinal.

Debido a que en esta etapa la quimioterapia no cura, debe evaluarse con cuidado si los beneficios paliativos de las drogas superan los efectos tóxicos involucrados en el tratamiento. El empleo de gemcitabina parece haber mejorado los resultados obtenidos hasta el momento con fluorouracilo; así, se logró 23% de mejorías con la primera y sólo 4.8% con el último. Otro aporte terapéutico ha sido la infusión intraarterial, que resultó útil para el tumor primario y las metástasis hepáticas.

#### *Paliación*

Una situación que complica la evolución de los pacientes mayores es la ictericia obstructiva. Además, esta población suele presentar insuficiencia hepática, anorexia, náuseas y desnutrición. Las obstrucciones pueden tratarse eficazmente con *stents*, en especial los metálicos cubiertos y expandibles, porque impiden el crecimiento del tumor dentro de la luz con la consiguiente recidiva de la oclusión. Los carcinomas periampulares pueden derivar en hipertensión portal y, a su vez, en ascitis y várices esofágicas. Los *stents* expandibles colocados dentro de la porta por maniobras

percutáneas transhepáticas son útiles para relevar los síntomas derivados de la hipertensión venosa en el territorio de la porta.

#### *Alivio del dolor*

Se pueden emplear opioides por vía oral o transdérmica. También se puede realizar el bloqueo del plexo celíaco en forma quirúrgica, percutánea bajo guía fluoroscópica o a través de ecoendoscopia.

#### **Tendencias futuras**

En la patogenia del CP intervienen las mutaciones del gen *p53* y el oncogén *K-ras*, además de otros defectos moleculares. Cuando se identifican los blancos moleculares se pueden emplear agentes específicos dirigidos a ellos, con la intención de mejorar el control del crecimiento tumoral.

Recientemente se ha empleado el cetuximab –un anticuerpo monoclonal que bloquea el receptor del factor de crecimiento epidérmico–, el gefitinib –un inhibidor de la tirosinquinasa– y el semaxanib –un inhibidor de la tirosinquinasa del factor de crecimiento vascular endotelial–, entre otros, pero no existe información específica sobre los resultados en pacientes mayores.

#### **Conclusiones**

La resección quirúrgica puede realizarse con seguridad en individuos mayores, en centros que atienden gran cantidad de pacientes. La quimioterapia con radioterapia concurrente también puede considerarse un tratamiento a aplicar en este grupo de edad. La supervivencia a largo plazo puede incrementarse con estos tratamientos en pacientes ancianos cuya enfermedad se encuentra localmente avanzada o es irreseccable. Según los autores, las estrategias paliativas y los tratamientos nuevos pueden mejorar la supervivencia y la calidad de vida.

## **Autoevaluación de Lectura**

---

¿Qué tipo de droga es el cetuximab?

- A. Un antibiótico.**
- B. Un agente quimioterápico.**
- C. Un anticuerpo monoclonal.**
- D. Un reactivo para inmunomarcación.**

**[Respuesta Correcta](#)**

---

## ● PAPEL DE LOS OPIOIDES NO TRADICIONALES EN EL DOLOR DE CAUSA ONCOLÓGICA

Cleveland, EE.UU.

Análisis de las formulaciones nuevas de diversos opioides, repaso de sus propiedades farmacológicas y las indicaciones potenciales.

American Journal of Cancer 5(3):171-182, 2006

*Autores:*

Davis MP

*Institución/es participante/s en la investigación:*

The Harry R. Horvitz Center for Palliative Medicine, Cleveland Clinic Foundation

*Título original:*

Management of Cancer Pain: Focus on New Opioid Analgesic Formulations

*Título en castellano:*

Tratamiento del Dolor Oncológico. Nuevas Formulaciones Analgésicas de Opioides

### Introducción

Los opioides son los fármacos de elección en el tratamiento del dolor en los pacientes con cáncer. Muchos de ellos no alcanzan niveles satisfactorios de analgesia a pesar de recibir una o varias formulaciones de opioides, dado que lo más importante no es el tipo o la combinación de drogas indicadas sino la estrategia analgésica empleada, que debe surgir de la correcta evaluación del dolor. Los errores más frecuentes que ocasionan fallas en los tratamientos son la dosificación insuficiente (presente en aproximadamente el 80% de los pacientes derivados a los servicios de cuidados paliativos), no administrar la dosis de rescate necesaria frente a una exacerbación del dolor y no reconocer los efectos adversos asociados con el tratamiento.

La morfina es el opioide de elección en esta población: tiene un precio accesible, puede administrarse por múltiples vías (oral, subcutánea, endovenosa), numerosos estudios clínicos respaldan su uso y hasta el momento ningún otro opioide ha demostrado efecto analgésico superior. El cambio a otros opioides sólo se justifica si el dolor no puede controlarse y aparecen signos de toxicidad que limitan el aumento de la dosis (alucinaciones, mioclonías, deterioro cognitivo grave, vómitos y náuseas intratables).

Un estudio europeo sobre fármacos adquiridos en las farmacias de Europa entre 2001 y 2003 informó que el consumo de opioides nuevos y onerosos, como el fentanilo por vía transdérmica, es superior al consumo de morfina. Según el autor, parece haber una tendencia creciente –sin lógica ni justificación clínica– a reemplazar la morfina por formulaciones de opioides más nuevas y de mayor costo. Las indicaciones para modificar el tratamiento con morfina por opioides nuevos son pocas pero merecen ser tomadas en cuenta. Si el esquema de dosis habitual (cada 4 horas) dificulta la adhesión se deben utilizar opioides de liberación sostenida o transdérmicos. A su vez, cuando el dolor neuropático no puede controlarse con morfina se aconseja comenzar con levorfanol, oximorfona o buprenorfina. Los pacientes con antecedentes de adicción a drogas son mejor tratados con buprenorfina por vía sublingual o transdérmica o con la combinación buprenorfina-naloxona por la misma vía. Cuando los pacientes presentan disfagia o se acercan al final de la vida se ven imposibilitados de utilizar la vía oral; en estos casos se prefiere el empleo de buprenorfina por vía sublingual o transdérmica o fentanilo por vía transdérmica. Si serán sometidos a un procedimiento transitorio que provoca dolor pueden utilizarse opioides intranasales con la

misma eficacia que si se empleara la vía parenteral.

### **Formulaciones de opioides por vía oral de liberación sostenida**

Una revisión sistemática no encontró diferencias en cuanto a la seguridad y potencia analgésica entre fármacos de liberación sostenida y los de liberación normal. Sin embargo, estas formulaciones, al administrarse una o 2 veces por día, mejoran la adhesión al tratamiento. La oxiconona de liberación sostenida está contenida en una matriz dual de 2 polímeros hidrofóbicos que regulan el ingreso de agua y el egreso y la absorción del opioide. Por su parte, la morfina de liberación sostenida fue introducida en los EE.UU. e Inglaterra a comienzos de la década del ochenta y permitió que el fármaco se administrara cada 12 horas en lugar de cada 4. En la actualidad, hay preparados de morfina de liberación sostenida que se pueden administrar una vez al día: cada cápsula contiene gotas pequeñas o copos de morfina conformados por un centro (donde se aloja el fármaco) rodeado de una cubierta de polímero con grosor y porosidad particulares. El líquido gastrointestinal difunde a través de este polímero y disuelve la morfina que, entonces, se libera en forma gradual. Estas cápsulas pueden abrirse y su contenido administrarse a través de una sonda nasogástrica o de gastrostomía sin que se pierda el mecanismo de liberación sostenida. Las cápsulas son de 20 mg, 50 mg y 100 mg. Para los pacientes que no pueden tragar hay formulaciones de morfina de liberación controlada en forma de supositorios de 30 mg y 60 mg, con una biodisponibilidad de aproximadamente el 50% de la morfina parenteral. Otros opioides como la hidromorfona y el tramadol también tienen formulaciones de liberación controlada.

### **Opioides usuales y formulaciones nuevas**

La buprenorfina y la oximorfona, antes disponibles sólo para uso parenteral, en la actualidad tienen formulaciones para uso oral y sublingual.

#### *Buprenorfina*

Es un agonista parcial de los receptores  $\mu$  y un agonista-antagonista parcial de los receptores  $\kappa$ . Es un fármaco muy lipofílico, que se absorbe rápidamente por vía sublingual, con una biodisponibilidad aproximadamente del 50% respecto de la parenteral. Se metaboliza por las enzimas del complejo citocromo P450 y su metabolito principal es la norbuprenorfina. Como no puede bloquear o inducir estas enzimas, es un fármaco que está libre de interacciones. La buprenorfina y la norbuprenorfina son rápidamente inactivadas mediante un proceso de glucuronidación. Sus efectos adversos son similares a los de otros opioides, con menor incidencia de constipación y disfunción sexual.

La buprenorfina por vía sublingual, sola o en combinación con naloxona, ha sido aprobada en los EE.UU. para el tratamiento de desintoxicación por opioides. Además, puede ser útil como fármaco analgésico en los pacientes con obstrucción intestinal o alteraciones deglutorias. Su farmacocinética no se ve afectada en la insuficiencia renal y se puede emplear en forma segura y sin perder eficacia durante la diálisis.

#### *Oximorfona*

Durante muchos años estuvo disponible sólo para uso parenteral. Recientemente se han desarrollado formulaciones orales de liberación normal o sostenida que se administran cada 6 y 12 horas, respectivamente. Es metabolizada por enzimas del complejo citocromo P450 y, al igual que la buprenorfina, tiene escaso riesgo de presentar interacciones con otros fármacos.

### **Renovado interés en antiguos opioides**

El levorfanol y la metadona han estado disponibles durante décadas pero sólo recientemente han comenzado a ser considerados fármacos alternativos en el tratamiento del dolor por cáncer. El tramadol, un opioide menos potente, se ha convertido en un analgésico muy popular en todo el mundo.

#### *Levorfanol*

Tiene 4 000 veces más afinidad como agonista de los receptores  $\mu$ ,  $\delta$  y  $\kappa$  que su fármaco madre el dextrorfanol y una vida media de eliminación más prolongada como consecuencia de su circulación

enterohepática. Se metaboliza a través de glucuronidación y tiene bajo riesgo de interacciones. Un estudio reciente demostró que dosis bajas a moderadas del fármaco fueron efectivas para promover una reducción significativa del dolor neuropático periférico y central. Está disponible en formulaciones orales y parenterales. La dosis usual de comienzo es 2 mg cada 6 a 8 horas por vía subcutánea (2 mg de levorfanol equivalen a 10 mg de morfina parenteral y 200 a 250 µg de fentanilo parenteral). Hasta el momento, no hay estudios aleatorizados o de cohortes que hayan analizado la eficacia del fármaco en el tratamiento de pacientes con dolor por cáncer.

#### *Metadona*

Actúa como agonista de los receptores  $\mu$  y a través del bloqueo de los receptores NMDA. Ocho estudios clínicos que incluyeron a 356 pacientes demostraron que es un analgésico efectivo, pero no hay pruebas que indiquen que sea superior a otros opioides potentes para el tratamiento del dolor neuropático u oncológico. Además, se observan muchas diferencias interindividuales en su farmacocinética y su metabolismo, y su empleo se asocia con alto riesgo de interacciones farmacológicas. El autor recomienda reservar el uso de la metadona para los especialistas en dolor o cuidados paliativos.

#### *Tramadol*

Este fármaco está constituido por 2 enantiómeros (-) y (+) que le otorgan la capacidad de inhibir la recaptación de norepinefrina y serotonina, de comportarse como un agonista opioide débil y de favorecer la inhibición de la respuesta central al dolor. Está disponible en tabletas de liberación normal (vida media de 6 horas) y de liberación sostenida (vida media de 12 horas). Sus efectos adversos parecen ser menores que los de la morfina y la buprenorfina. El uso simultáneo de tramadol con antidepresivos tricíclicos o con inhibidores de la recaptación de serotonina puede desencadenar el síndrome serotoninérgico.

### **Opioides nasales**

Los opioides que pueden administrarse por vía nasal son alfentanilo, buprenorfina, butorfanol, diamorfina, fentanilo, metadona, morfina, oxicodona y sulfentanil. El volumen terapéutico óptimo es 150 µl por cada fosa nasal. Si bien los estudios clínicos que analizaron esta vía de administración adolecen de problemas de diseño, en la mayoría de los pacientes que recibieron opioides por vía nasal el comienzo de la analgesia apareció entre los 12 y 22 minutos y el pico del efecto analgésico, aproximadamente a los 60 minutos. Como es indolora, los pacientes suelen preferir esta vía de administración sobre la parenteral. Los opioides nasales son potencialmente útiles para el alivio de las exacerbaciones episódicas de dolor y para el dolor asociado con procedimientos invasivos.

### **Administración pulmonar de opioides aerosolizados**

En general, la biodisponibilidad de los opioides aerosolizados es escasa (5% para la morfina, 12% para el fentanilo). Los nuevos dispositivos de administración permiten que los fármacos se dirijan directamente al pulmón y, así, evitan que queden atrapados en las vías aéreas superiores. En pacientes que conservan intacto el esfuerzo inspiratorio, la biodisponibilidad por esta vía y con estos nuevos dispositivos es cercana al 100%.

Un estudio aleatorizado y efectuado a doble ciego comparó la administración parenteral y a través de nebulizaciones de fentanilo en pacientes con dolor abdominal internados en una sala de emergencias. La vía parenteral indujo analgesia en forma más rápida pero ambas vías resultaron equiparables en términos de analgesia global y en la necesidad de refuerzos analgésicos.

### **Opioides transdérmicos**

#### *Fentanilo transdérmico*

Cada parche contiene una capa adhesiva, una membrana limitante, el reservorio del fármaco y una capa externa. Si la membrana limitante es defectuosa o se daña pueden producirse sobredosis fatales. Hay gran variación interindividual en la cantidad de fármaco que permanece en el parche reservorio después de 3 días de aplicado. En la mayoría de los pacientes, el 60% a 84% del fármaco es absorbido dentro de este período pero, en cerca de un tercio, la absorción es menor (< 60%) y en el 9% es mayor (> 84%). La edad también influye en la absorción: a las 72 horas, los

pacientes mayores de 65 años absorben el 50% del fentanilo y los menores de 65 años, el 66%.

*Sistema de fentanilo transdérmico controlado por el paciente.* Es un sistema no invasivo diseñado para la administración a demanda del fármaco, especialmente útil para el control del dolor posoperatorio o las exacerbaciones episódicas de dolor. El dispositivo se coloca en el brazo o en el pecho del paciente que, cuando percibe dolor, lo activa (se crea un campo eléctrico externo que por iontoforesis entrega el fármaco a través de la piel). Las dosis que se infunden por cada activación varían entre 25 y 40 µg. Por razones que todavía no se conocen, la absorción es menor si se aplica en el antebrazo.

#### *Buprenorfina transdérmica*

Su empleo está más difundido en Europa para el tratamiento del dolor crónico. Hay parches de diversas dosis que se recambian cada 72 horas.

#### **Buprenorfina de depósito**

Esta formulación de buprenorfina subcutánea de depósito ha sido desarrollada para su uso como tratamiento de mantenimiento. El efecto analgésico perdura por 6 semanas. Es bien tolerada y no provoca efectos adversos significativos tanto a nivel local como sistémico.

#### **Morfina epidural**

La morfina encapsulada en una preparación liposómica multivesicular que posibilita que se administren por vía epidural dosis elevadas de morfina que permanece regionalizada. Así se obtiene el efecto analgésico deseado sin incrementar las reacciones adversas sistémicas y sin la necesidad de colocar un catéter epidural. Se indica en la analgesia de corto plazo (por ejemplo, posquirúrgica).

#### **Conclusiones**

A pesar de las nuevas formulaciones de opioides y los avances en los dispositivos de administración, las estrategias para el tratamiento adecuado de los pacientes con dolor crónico no han cambiado. Según el autor, se debe procurar que el efecto analgésico se mantenga las 24 horas del día, dar dosis de rescate para los dolores episódicos, detectar precozmente los efectos adversos y considerar las características particulares del dolor en cada paciente. La mayoría de las veces estos objetivos se pueden lograr con los opioides tradicionales sin necesidad de apelar a formulaciones o dispositivos nuevos que, sin ser superiores, encarecen el tratamiento.

## **Autoevaluación de Lectura**

---

**¿Cuál es el factor principal que limita el uso de la metadona en pacientes con dolor de causa neoplásica?**

- A. Su escaso efecto analgésico.**
- B. La alta incidencia de convulsiones.**
- C. Los trastornos cognitivos asociados con su uso crónico.**
- D. La mayor incidencia de interacciones farmacológicas.**

**Respuesta Correcta**

---

## REVISAN LA ETIOLOGIA, PRONOSTICO Y OPCIONES TERAPEUTICAS EN EL LEIOMI OSARCOMA

Nueva York, EE.UU.

Debido a la rareza de los leiomiomas, los pacientes con estas neoplasias deberían ser asistidos en centros especiales con mayor experiencia. La extensión de la enfermedad es esencial para establecer el pronóstico y el tratamiento óptimo.

American Journal of Cancer 5(2): 81-91, 2006

*Autores:*

Matushansky I, Hensley ML

*Institución/es participante/s en la investigación:*

Memorial Sloan-Kettering Cancer Center

*Título original:*

Leiomyosarcoma: An Overview of Etiology, Prognosis, and Treatment Options

*Título en castellano:*

Leiomiosarcoma: Revisión de la Etiología, el Pronóstico y las Opciones Terapéuticas

### Introducción

El leiomiomasarcoma es un tumor maligno de células de músculo liso que puede aparecer en cualquier parte del organismo en la que exista este tipo de tejido. Sin embargo, las localizaciones más frecuentes incluyen útero, tracto gastrointestinal y grandes vasos. En general, estas neoplasias se clasifican en uterinas y no uterinas (o de tejidos blandos). Las primeras representan aproximadamente el 1% de los tumores ginecológicos y menos del 5% de los cánceres del cuerpo uterino.

### Etiología y factores de riesgo

A diferencia de otros subtipos de sarcoma, los leiomiomasarcomas no obedecen a alteraciones genéticas puntuales; en cambio, se asocian con cariotipos complejos y algunos de ellos se acompañan de alteraciones en la expresión de genes supresores de tumor -*RB1* y *TP53*. Hasta la fecha no se ha identificado una predisposición familiar o genética.

Se ha observado que la radioterapia es un factor de riesgo de aparición de sarcomas óseos y de tejidos blandos pero la mayoría de los pacientes con leiomiomasarcomas no muestra este antecedente. Tampoco se comprobó una asociación precisa entre este tipo de neoplasia y la exposición a carcinógenos químicos.

La relación entre el tumor y el cloruro de vinilo y arsénico se limita casi con exclusividad a los angiosarcomas hepáticos. El tratamiento con tamoxifeno en mujeres con cáncer de mama parece representar un factor de riesgo de presentar leiomiomasarcomas uterinos; aunque la neoplasia es muy rara en estas pacientes, la frecuencia es 10 veces más alta que la observada en mujeres que no recibieron tamoxifeno.

### Diagnóstico y estadio

Los tumores de tejidos blandos pueden ser benignos, malignos o de malignidad en el límite. Las neoplasias benignas son mucho más frecuentes que las malignas (cociente > 100: 1) y aparentemente no evolucionan a lesiones malignas. Por ejemplo, los fibromas uterinos son tumores muy comunes pero casi no existe riesgo de que se transformen en cánceres malignos; sin embargo, señalan los autores, no debe descartarse la posibilidad de que existan simultáneamente lesiones benignas y malignas en el mismo órgano. En este contexto, los estudios de imágenes pueden ser de utilidad. Más de la mitad de los leiomiomasarcomas surge en sitios retroperitoneales o intraabdominales y los pacientes suelen presentar manifestaciones inespecíficas.

Las mujeres con tumores uterinos pueden referir dolor o presión en pelvis o sangrado vaginal anormal. Los leiomiomasarcomas de extremidades se originan con mayor frecuencia en venas de gran

o mediano calibre del muslo. La localización arterial más común es la pulmonar; los pacientes con tumores de vena cava inferior pueden presentar síndrome de Budd-Chiari. Los cánceres cutáneos habitualmente son nódulos pequeños, solitarios y de las extremidades y su diagnóstico preciso requiere del estudio histológico, esencial para confirmar el diagnóstico, determinar el grado tumoral e identificar factores pronósticos. En general, los leiomiomas se encuentran en el momento de la histerectomía, realizada presuntamente por patología benigna. La resección ganglionar rutinaria no es necesaria cuando estas estructuras muestran un aspecto normal. No existe una estrategia estandarizada para pacientes con leiomiomas no uterinos de tejidos blandos no superficiales. Histológicamente, se caracterizan por células elongadas y en forma de huso con abundante citoplasma. También son habituales las células gigantes multinucleadas. Asimismo, se observan con frecuencia cambios epitelioides. En la inmunohistoquímica, los antígenos que más se identifican son desmina y actina. En modelos de variables múltiples se demostró que la actividad mitótica, la localización y el tamaño del tumor son los mejores parámetros predictivos con valor pronóstico. Asimismo, el estadio de la neoplasia –según la celularidad, la diferenciación, el pleomorfismo, la presencia de necrosis y el número de mitosis– representa un importante elemento de valoración de evolución. Sin embargo, por el momento no hay acuerdo en relación con el mejor sistema de clasificación. El *American Joint Committee on Cancer* (AJCC) establece 3 categorías (baja, intermedia y alta), mientras que el *Memorial Sloan-Kettering Center* (MSKCC) considera 2 estadios (bajo y alto). Con la finalidad de establecer parámetros más uniformes, que permitan una mejor comparación de los estudios al respecto, la *European Organisation for Research and Treatment of Cancer* evaluó el patrón histológico de sarcomas de 282 pacientes que participaron en un estudio de quimioterapia. El objetivo del trabajo consistió en establecer una correlación entre el tipo histológico y la evolución. Ninguna variable se asoció de manera independiente con la supervivencia pero, en el modelo de variables múltiples, la combinación del índice mitótico, la presencia o no de necrosis y el tamaño del tumor fueron variables de evolución. La mutación y la expresión nuclear excesiva de *TP53* y un elevado índice de proliferación Ki-67 se asociaron con alto grado y supervivencia escasa en algunos estudios. No obstante, por el momento no existe ningún marcador biológico que pueda utilizarse para establecer con precisión el estadio tumoral.

En términos de estudios de imágenes, la tomografía computarizada es el procedimiento diagnóstico que se utiliza con mayor frecuencia; sin embargo, diversas investigaciones sugirieron que la resonancia magnética nuclear podría ser de mayor utilidad para establecer los límites anatómicos y las posibilidades de resección. La tomografía con emisión de positrones puede identificar áreas de mayor metabolismo (células neoplásicas) pero la técnica todavía no se emplea rutinariamente. Los síntomas clínicos pueden motivar la solicitud de pruebas particulares.

Por lo general, la diseminación metastásica se realiza por vía hemática y el compromiso ganglionar es excepcional. El 70% de las metástasis a distancia en pacientes con sarcomas de extremidades se presenta en pulmón, mientras que en individuos con sarcomas de útero o retroperitoneales, por lo general se producen en la cavidad abdominal (metástasis hepáticas) y en pulmón. Por lo tanto, estos pacientes deben ser sometidos a tomografía computarizada con contraste de tórax, abdomen y pelvis, el procedimiento estándar para establecer el estadio de los leiomiomas.

En los últimos años se produjeron algunos cambios en la clasificación de sarcomas de tejidos blandos. El sistema más nuevo, propuesto por la AJCC en 2002, considera el tamaño del tumor y la profundidad de la invasión. Aunque el compromiso ganglionar es poco frecuente, cuando está presente se considera que el tumor está en etapa IV metastásica, dado que la supervivencia libre de enfermedad es semejante a la de pacientes con metástasis en otras localizaciones. En el caso de los leiomiomas uterinos todavía se aplica la clasificación de la *International Federation of Gynecology and Obstetrics* (FIGO).

Los tumores que aparecen en diversos órganos pueden tener un comportamiento biológico distinto; además, ciertos factores –como la posibilidad de efectuar una resección amplia o de someter la región a radioterapia– determinan las mejores modalidades de terapia en cada caso. Asimismo, la evolución no suele ser la misma en pacientes con sarcomas de diferentes localizaciones: por lo general, los sujetos con sarcomas retroperitoneales fallecen por complicaciones que pueden atribuirse a recurrencia local, un fenómeno poco frecuente en sarcomas de las extremidades. Por su parte, los tumores viscerales pelvianos e intraabdominales suelen originar la muerte por metástasis a distancia.

## Pronóstico

El grado y el estadio son los parámetros predictivos pronósticos más importantes. Los sarcomas pequeños, superficiales y de las extremidades tienen un riesgo relativamente bajo de recidiva, independientemente que sean de alto o bajo grado. En lesiones de más tamaño (por encima de los 5 cm) y de alto grado, en cambio, la probabilidad de recurrencia es elevada. Se estima que después que se detectan metástasis, el tiempo promedio de supervivencia es de 8 a 12 meses. No obstante, el 20% a 25% de los pacientes vive 2 años después del diagnóstico. En relación con el riesgo de recurrencia local, los resultados de los trabajos sugieren que el grado tumoral es el parámetro predictivo pronóstico de mayor importancia; en cambio, las recurrencias tardías parecen anticiparse mejor a partir del tamaño del tumor.

## Estrategias terapéuticas

El tratamiento de los sarcomas de tejidos blandos depende de la localización del tumor primario, del estadio y del grado de la neoplasia. La cirugía, la quimioterapia y la radioterapia constituyen las principales opciones terapéuticas. La mejor comprensión de las variabilidades moleculares de los sarcomas de partes blandas seguramente contribuirá a lograr tratamientos más específicos según el tipo histológico.

### *Leiomioma uterino*

Los sarcomas uterinos son raros: aproximadamente representan el 1% de los tumores ginecológicos malignos y menos del 5% de las neoplasias del cuerpo uterino. En este órgano pueden aparecer 3 tipos diferentes de sarcomas: leiomiomas, sarcoma endometrial del estroma y carcinosarcoma. En las dos terceras partes de las pacientes, la enfermedad está confinada al cuerpo y cuello uterinos (estadio FIGO I y II) y, por lo tanto, el tratamiento consiste en histerectomía abdominal y salpingo-ooforectomía bilateral. El índice de curación es del 20% a 60%. En mujeres con patología avanzada (estadio FIGO III y IV) y en pacientes con enfermedad recurrente después de la cirugía, el pronóstico es desfavorable y habitualmente no se considera curable.

La resección quirúrgica es el tratamiento adecuado en enfermedad localizada en útero y sigue en discusión la utilidad de la radioterapia. Algunos estudios retrospectivos sugirieron un descenso en el índice de recidiva local después de la radioterapia pelviana aunque no así en la supervivencia total debido al riesgo elevado de metástasis a distancia. Tampoco existe información certera en relación con el papel de la quimioterapia adyuvante en estas mujeres. El *Gynecologic Oncology Group* realizó un trabajo prospectivo y aleatorizado de comparación entre quimioterapia adyuvante con doxorubicina o ningún tratamiento en mujeres con leiomioma, estadio I-II. No se encontró mejoría en el intervalo libre de progresión o en la supervivencia global pero se observó un leve incremento en el primer parámetro en un subgrupo de mujeres. A partir de este estudio se manifestó que el leiomioma y el carcinosarcoma tienen sensibilidad distinta a la quimioterapia: doxorubicina no parece muy eficaz en esta última neoplasia pero es uno de los agentes más útiles en leiomioma avanzado. Se han obtenido resultados alentadores con docetaxel más gemcitabina en pacientes que fracasaron con esquemas previos.

En mujeres con enfermedad avanzada o recurrente, los estudios en fase II mostraron actividad mínima con cisplatino, mitoxantrona y etopósido, entre otros. La ifosfamida se acompañó de efecto moderado y la doxorubicina, con un índice de respuesta del 25%. La combinación de ambas se asocia con un índice de respuesta del 30.3%. Un trabajo en fase II de docetaxel más gemcitabina en mujeres con leiomioma recurrente o persistente mostró un índice de respuesta objetiva del 53%, con una toxicidad moderada: la frecuencia de neutropenia grado 3 o 4 fue del 21%. Por lo tanto, este esquema parece representar una buena alternativa de tratamiento.

### *Leiomioma no uterino*

Según la información del MSKCC, es el tercer sarcoma más frecuente. El pilar del tratamiento de los sarcomas de tejidos blandos aún es la extirpación quirúrgica. La radioterapia adyuvante puede ser beneficiosa en ciertas situaciones para lograr el control local; sin embargo, su efecto sobre la supervivencia global es incierto.

El efecto de la quimioterapia adyuvante todavía no se estableció con precisión. El metaanálisis más importante, realizado en 1997 y actualizado en 2000, incluyó 14 estudios y 1 568 pacientes. En los trabajos se utilizó doxorubicina en forma aislada o en combinación con otros agentes. En

conjunto, la supervivencia libre de enfermedad a los 10 años mejoró sustancialmente con la quimioterapia adyuvante en comparación con la cirugía como tratamiento único (55% y 45%,  $p = 0.0001$ ). La evolución libre de enfermedad local a los 10 años también fue más favorable con la quimioterapia: mejoró de 75% a 81%. Sin embargo, el índice de recurrencias y la supervivencia global no fueron distintos entre sujetos que recibieron o no quimioterapia adyuvante.

Desde este metaanálisis se publicaron otros 2 estudios: en uno de ellos se observó que la terapia adyuvante con epirubicina e ifosfamida mejora significativamente la supervivencia libre de enfermedad y la supervivencia global respecto de mujeres que no reciben quimioterapia adyuvante. Sin embargo, el estudio abarcó pacientes con sarcomas en general y no se sabe si los resultados pueden aplicarse a leiomioma. En el otro estudio, los pacientes fueron sometidos a cirugía y posteriormente asignados a radioterapia o a radioterapia más quimioterapia con dacarbazina, ifosfamida y doxorubicina. No se observaron diferencias significativas en la evolución entre los 2 grupos.

El *Sarcoma Meta-analysis Collaboration* de 1997 no mostró que la quimioterapia basada en doxorubicina mejore la supervivencia libre de enfermedad y la recurrencia local. Empero, un subanálisis reveló un efecto más favorable en pacientes con sarcomas de las extremidades, grandes (más de 10 cm) y de alto grado. En conjunto, la información disponible a la fecha no indica que la quimioterapia sea de mucho beneficio en pacientes con sarcoma localizado de tejidos blandos.

Con la finalidad de obtener datos más precisos, el MSKCC y el *MD Anderson Cancer Center* analizaron conjuntamente la eficacia de la quimioterapia en el tratamiento de sarcomas de partes blandas. Debe destacarse que el uso de quimioterapia adyuvante se asoció con menor supervivencia libre de enfermedad. Evidentemente se requieren más investigaciones al respecto. Se considera que aproximadamente la mitad de los pacientes con control adecuado de la enfermedad presentará metástasis a distancia. En esta situación se han probado diversos agentes en forma aislada o en combinación. La doxorubicina se asoció con un índice de respuesta del 25%; otros fármacos menos eficaces incluyen docetaxel, vinorelbina y gemcitabina. La clasificación de los sarcomas se modificó considerablemente con los avances en la inmunohistoquímica y, paralelamente, se han probado diversos esquemas de quimioterapia. La doxorubicina e ifosfamida es la combinación más eficaz, con índices de respuesta del 34% a 36%. En cambio, el empleo de 3 o 4 drogas no parece asociarse con beneficios adicionales. En términos generales, una amplia revisión de 2 185 casos, 538 de los cuales se clasificaron como leiomiomas, indicó que la supervivencia al año, a los 2 años, la mediana de supervivencia y los índices de respuesta son prácticamente iguales cuando se analizan datos específicos a leiomioma o a todos los subtipos de sarcomas de tejidos blandos.

## Conclusión

Según el MSKCC, el tratamiento óptimo del leiomioma incluye considerar la cirugía, la radioterapia y la quimioterapia y el momento preciso para cada una de estas alternativas. La estrategia inicial en pacientes con sarcomas de tejidos blandos –también de los leiomiomas no uterinos– es la cirugía con resección amplia. La radioterapia adyuvante se indica en pacientes con lesiones de alto grado, con márgenes positivos y en sarcomas de tejidos blandos no uterinos de más de 5 cm. En general, no se utiliza en las lesiones que se extirpan por completo (estadio I y II). Por su parte, la quimioterapia adyuvante para todos los sarcomas (uterinos y no uterinos) aún es tema de discusión, porque no hay indicios firmes de que se asocie con mejor supervivencia global. En cambio, en enfermedad avanzada, metastásica o recurrente, la quimioterapia en combinación con cirugía o radioterapia es una alternativa a considerar. Los agentes más eficaces incluyen doxorubicina, ifosfamida, gemcitabina más docetaxel y dacarbazina. Por último, añaden los expertos, todos los pacientes con diagnóstico de sarcoma deberían ser derivados a centros especializados de tratamiento.

## Autoevaluación de Lectura

---

¿Cuáles son las localizaciones más frecuentes de los leiomiomas extrauterinos?

- A. *Gastrointestinales y vasculares.*
- B. *Pulmonares.*
- C. *Hepáticos.*
- D. *Cerebrales.*

[Respuesta Correcta](#)

---

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