

# REVISTA DE ONCOLOGÍA MÉDICA

SERVICIO DE ONCOLOGÍA CLÍNICA | FACULTAD DE MEDICINA | UNIVERSIDAD DE LA REPÚBLICA

## Consejo editorial

Dra. **Graciela Sabini**, PROFESORA  
Dra. **Lucía Delgado**, PROFESORA AGREGADA  
Dr. **Mario Varangot**, PROFESOR AGREGADO  
Dr. **Gabriel Krygier**, PROFESOR ADJUNTO  
Dr. **Lyber Saldombide**, PROFESOR ADJUNTO  
Dr. **Rodrigo Fresco**, PROFESOR ADJUNTO  
Dra. **Adriana Córdoba**, ASISTENTE  
Dra. **Cecilia Castillo**, ASISTENTE  
Dra. **Guianeya Santander**, ASISTENTE  
Dr. **Diego Touya**, ASISTENTE

### Participan:

Programa Nacional de Control de Cáncer (PRONACCAN)  
Cátedra de Oncología Radioterápica  
Instituto Nacional del Cáncer (INCA)  
Comisión Honoraria de Lucha contra el Cáncer (CHLCC)  
Sociedad de Oncología Médica y Pediátrica del Uruguay (SOMPU)

**Coordinación general:** Dra. Graciela Sabini

**Redactor Responsable:** Dr. Diego Touya

© **Cátedra de Oncología Clínica**  
Julio 2010.  
Montevideo, Uruguay.

Publicación de distribución gratuita, sin valor comercial.

Departamento de Oncología  
Hospital de Clínicas «Dr. Manuel Quintela»  
Avenida Italia s/n. Montevideo, 11.600. Uruguay.  
Teléfax: (598 2) 487 2075  
Correo electrónico: onco\_cli@hc.edu.uy

Sitio web: www.oncologiamedica.hc.edu.uy

**Administración:** Ediciones del Trébol. Tel. (598 2) 411 3890

Email: lhvignolo@adinet.com.uy

**Edición:** dpereira.uy@gmail.com

**Impresión:** Iconoprint | Fanelcor SA.

Impreso en Montevideo, Uruguay [Printed in Montevideo, Uruguay]

Depósito Legal: 344.572/10

ISSN 1510-6623

La medicina es una ciencia en permanente cambio. Los autores han revisado todo el contenido de sus presentaciones y han procurado brindar una visión actualizada en la misma. No obstante, los conceptos vertidos en cada artículo son responsabilidad directa de los colaboradores que han participado en su elaboración. Es responsabilidad del médico tratante la adecuación de las decisiones diagnósticas y terapéuticas a la realidad de cada paciente. Los editores, los autores y los colaboradores deslindan toda responsabilidad por daños infringidos a terceros a causa de decisiones adoptadas en base a interpretaciones de esta publicación.

Siempre se agradece la difusión del contenido de esta revista y se permite su reproducción parcial únicamente cuando lo autoricen por escrito los autores, no sea con fines de lucro o comerciales y se envíe copia de lo publicado a la Dirección editorial. También se estimula la lectura y el uso compartido entre los estudiantes de Medicina, pero nunca su copia reprográfica ilegal ni mediante ningún otro medio o soporte no autorizado.

## Contenido

### EDITORIAL

#### 3 **Nuestro segundo número**

Prof. Dra. Graciela Sabini

### PRONACCAN

#### 4 **Relevamiento de recursos para la atención oncológica integral [RON]**

Prof. Dr. Ignacio Musé, Dra. Alejandra Sosa,  
Dra. Adriana Misa, Dra. Dora Masetti,  
Sra. Fernanda Bermúdez

### SOMPU

#### 8 **Invitación al Congreso 2010**

Dr. María Fazzino

### INCA

#### 10 **Noticias del INCA**

Dr. Mario Varangot

### PAUTADO ONCOLOGÍA MÉDICA 2010

#### 11 **Cáncer de colon y recto**

Docente coordinador: Dr. Lyber Saldombide  
Dra. Adriana Córdoba

### ARTÍCULO CIENTÍFICO

#### 16 **Guía para el uso de bifosfonatos en pacientes con cáncer**

Dra. Cecilia Castillo, Dra. Lucía Delgado

### TRABAJO DE POSTGRADO SELECCIONADO

#### 22 **Cáncer metastásico de primitivo desconocido. A propósito de dos casos clínicos**

Dra. Laura Cawen, Dra. Adriana Córdoba

### ONCOLOGÍA RADIOTERÁPICA

#### 34 **La oncología radioterápica en el contexto de la práctica oncológica**

Prof. Dr. Pedro Kasdorf

### CHLCC

#### 36 **Oncología para Médicos generales. Curso: "Hacia el control del cáncer".**

Experiencia de la CHLCC

Dra. Isabel Alonso, Dr. Guillermo Avas, Dra. Amanda Sica, Dr. Raúl Vernengo, Dra. María José Silva,  
Prof. Dra. Graciela Sabini

### 40 **Normas**

Revista de Oncología Médica



# Nuestro segundo número



Estimados colegas y amigos:

Es con sumo placer que estamos presentando el segundo número de la **Revista de Oncología Médica**, el primero de 2010.

Si bien es una publicación coordinada por la Cátedra de Oncología Clínica, tiene la intención que participen todos los actores de la oncología nacional y los invitamos cordialmente a hacerlo.

Estamos satisfechos con el éxito del primer número, hemos recibido cartas y comentarios elogiosos y sugerencias que hemos sabido recoger.

Es nuestra tarea universitaria la formación y capacitación de los recursos humanos en oncología. Esperamos que esta revista ponga su granito de arena y que todos ustedes nos ayuden con sus aportes para mejorarla.

Este año 2010 comienza promisorio para nuestra tarea: la firma del Convenio de Integración ASSE–UDELAR, en las figuras del Instituto Nacional del Cáncer y las Cátedras de Oncología Médica y Oncología Radioterápica de la Facultad de Medicina, augura y posibilita un camino de trabajo hacia un mejor desempeño de la oncología nacional. Tenemos mucho por delante a este respecto.

Gracias por vuestro recibimiento y seguimos caminando.....

Hasta pronto,

A handwritten signature in blue ink, appearing to read 'Graciela Sabini', is positioned above the name of the signatory.

PROF. DRA. GRACIELA SABINI

# Relevamiento de recursos para la atención oncológica integral.

## Red Oncológica Nacional (RON)

Prof. Dr. Ignacio Musé, Dra. Alejandra Sosa, Dra. Adriana Misa, Dra. Dora Masetti, Sra. Fernanda Bermúdez

### Análisis de la segunda encuesta de recursos para la atención de la patología oncológica en Centros Asistenciales de ASSE – junio 2009

El **Programa Nacional de Control del Cáncer (PRONACCAN)** tiene como meta disminuir la incidencia y la mortalidad producida por cáncer y mejorar la calidad de vida de los pacientes oncológicos y sus familias.

Se propuso, entre otras cosas, la optimización de los recursos de los servicios de la Administración de los Servicios de Salud del Estado (ASSE). Para ello busca conformar una **red de atención para la prevención y control de la enfermedad oncológica**, lo que permitirá brindar la atención integral, oportuna y continua, alcanzar la equidad en el acceso y en la calidad de la atención a la salud y el uso eficiente de los recursos disponibles.

Esta red deberá estar integrada, con enfoque sistémico, por Unidades de los diferentes niveles de atención y complejidad, articuladas a través de una adecuada interrelación y coordinación de servicios y recursos.

Para su armado se realizó un relevamiento a través de un formulario autoadministrado con el objetivo de conocer la oferta actual existente en el país, identificar los recursos disponibles y evaluar la capacidad de resolución institucional, regional y nacional de ASSE.

#### OBJETIVO

El **objetivo de la encuesta** es identificar los recursos y servicios disponibles para la prevención y control de la enfermedad oncológica y comparar esta información con la recabada en el año 2006, obteniendo información válida y objetiva, permitiendo determinar las prioridades, identificar los recursos existentes y los necesarios, organizar y coordinar todos los recursos con el fin de alcanzar los objetivos y metas propuestas.

**Población objetivo:** todos los hospitales de ASSE.

#### Resultados a junio de 2009

Los responsables de llenado de los formularios fueron según los casos, los Directores o Subdirectores, Adjuntos a la Dirección, Oncólogos Médicos y Enfermería de Oncología. Se encuestaron Hospitales de ASSE de los 19 departamentos. A diferencia del relevamiento del año 2006, contamos en el presente con datos del departamento de Canelones, tanto del Hospital de Canelones como del Centro Auxiliar de Las Piedras y del departamento de Montevideo: Hospitales Maciel, Pasteur y Pereira Rossell. Se excluye al Hospital Español de Montevideo por carecer en la actualidad de Servicio de Oncología y por sus particulares características no fue relevado el Instituto Nacional del Cáncer.

En Montevideo y Canelones, en donde los sitios encuestados son más de uno, los datos fueron considerados en su conjunto. Los siguientes resultados se basan en esta información recibida.

#### Con respecto a la identificación de los recursos disponibles en los servicios de los hospitales que contestaron el cuestionario

- En cuanto a la **Planta física** (ver tabla 1).
- En cuanto a los **Recursos Humanos**, (ver tabla 2).  
Si consideramos la existencia del equipo básico (PBC–Plataforma Básica Completa, integrada por oncólogo médico, anatomopatólogo y licenciados en Enfermería), la situación se resume en las figuras 1 y 2 y en la tabla 3.
- Con relación a la existencia o disponibilidad de **equipo médico, recursos diagnósticos**.

##### A) Imagenología.

**Radiología convencional.** Todos los hospitales disponen de la misma.

**TABLA 1.**

Disponibilidad de áreas para la atención oncológica

| Planta física   | SI | NO |
|---|----|----|
| Policlínica Oncológica  | 19 | 0  |
| Sala de internación oncológica                                | 7  | 12 |
| Hospital de Día   | 15 | 4  |
| Servicio de cuidados paliativos para pacientes oncológicos    | 8  | 11 |
| Sala de inmunodeprimidos                                      | 4  | 15 |
| Aislamiento   | 14 | 5  |
| CTI   | 6  | 13 |
| Cámara de flujo laminar para preparar medicación citostática. | 6  | 13 |

**TABLA 2.**

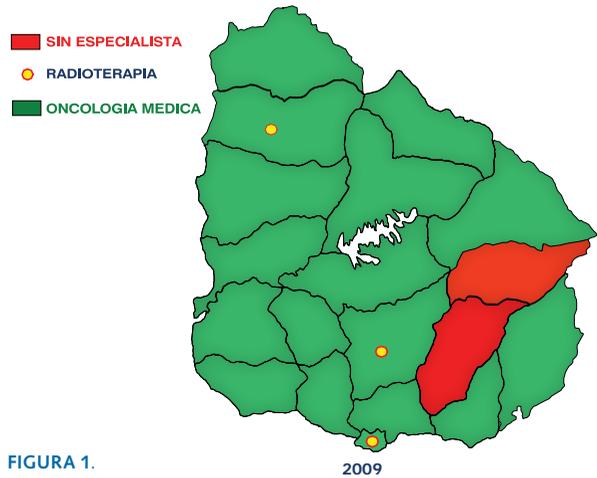
Disponibilidad de los Recursos Humanos

| Especialidad Médica      | Situación en los Departamentos  |
|--------------------------|---|
| Oncólogo Médico          | Treinta y Tres y Lavalleja no cuentan con la especialidad   |
| Oncólogo Radioterapeuta  | Disponibles en Treinta y Tres, Maldonado, Tacuarembó y Río Negro  |
| Hematólogo               | No se cuenta en Canelones, San José, Flores, Florida, Tacuarembó, Lavalleja, Durazno, Rivera, Colonia y Río Negro. En Artigas hay un cargo honorario. |
| Químico Farmacéutico     | No se cuenta en Canelones (las Piedras), Colonia, Durazno, Rivera y Río Negro.  |
| Anatómo Patólogo         | Artigas no responde. No hay especialista en Rivera, Colonia, Rocha, Río Negro, Lavalleja, Durazno y Canelones.  |
| Médico Radiólogo         | No contestan Treinta y Tres y Canelones. No se cuenta con dicho recurso en Colonia, Durazno, Rivera, Río Negro y Salto.                               |
| Ecografista              | No se cuenta con dicho recurso en Colonia, Canelones, Durazno, Rivera, Río Negro y San José.  |
| Tomografista             | Solo se cuenta en Artigas, Flores, Lavalleja, Paysandú, Montevideo, Rocha y Tacuarembó.   |
| Técnico Radiólogo        | No se cuenta en Canelones, San José, Colonia, Florida, Rivera, Salto, Durazno y Río Negro.  |
| Técnico Citólogo         | Flores, Florida, Colonia, Lavalleja, Canelones, Durazno, Artigas, Cerro Largo y Río Negro.  |
| Auxiliar de Enfermería   | No hay en Rivera, Colonia, Canelones, Río Negro y Treinta y Tres  |
| Licenciada en Enfermería | San José, Rivera, Florida, Lavalleja, Canelones, Maldonado, Durazno, Colonia y Rocha.   |

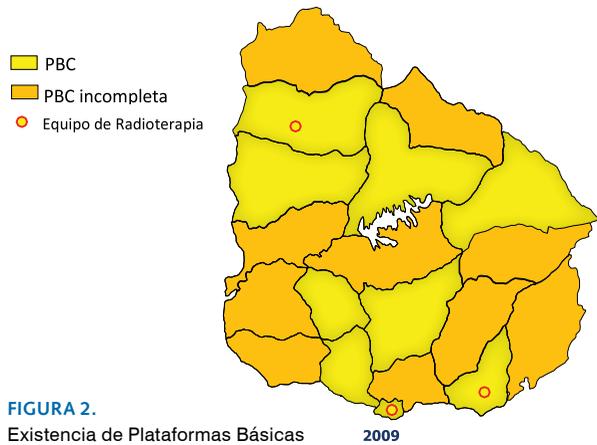
**Mamógrafo.** Disponibles en Canelones, Durazno, Flores, Lavalleja, Paysandú, Rocha, Montevideo y Salto con equipo propio. En los restantes departamentos el servicio es provisto por contrato o convenio con mutualistas o CHLCC.

**Ecógrafo.** Sólo el departamento de Rivera no cuenta con equipo propio, contratando el servicio.

**Tomógrafo.** Se cuenta en Artigas, Flores, Tacua-



**FIGURA 1.**  
Oncólogos Médicos a nivel nacional



**FIGURA 2.**  
Existencia de Plataformas Básicas Clínicas completas (PBC)

**TABLA 3.**

Existencia de equipo básico según Hospitales

| Hospitales  | Equipo básico completo |    | Especialidad faltante |             |            |
|-------------|------------------------|----|-----------------------|-------------|------------|
|             | SI                     | NO | Oncólogo              | A. Patólogo | Enfermería |
| Artigas     | x                      |    |                       |             |            |
| Canelones   |                        | x  |                       | x           | x          |
| Cerro Largo | x                      |    |                       |             |            |
| Colonia     |                        | x  |                       | x           | x          |
| Durazno     |                        | x  |                       | x           |            |
| Flores      | x                      |    |                       |             |            |
| Florida     | x                      |    |                       |             |            |
| Lavalleja   |                        | x  | x                     | x           | x          |
| Maldonado   | x                      |    |                       |             |            |
| Paysandú    | x                      |    |                       |             |            |
| Río Negro   |                        | x  |                       | x           |            |
| Rivera      |                        | x  |                       | x           | x          |
| Rocha       |                        | x  |                       | x           | (hon.)     |
| Salto       | x                      |    |                       |             |            |
| San José    | x                      |    |                       |             |            |
| Soriano     | x                      |    |                       |             |            |
| Tacuarembó  | x                      |    |                       |             |            |
| T. y Tres   |                        | x  |                       |             | x          |
| Montevideo  | x                      |    |                       |             |            |

rembó y Montevideo. Los restantes departamentos contratan el servicio en el sector privado y en AS-SE.

**Resonancia magnética.** Ningún hospital del interior cuenta con equipo propio, contratando el servicio en el sector privado y en un caso en hospital de Montevideo.

#### B) Endoscopia.

**Fibrobroncoscopia.** Se cuenta con equipamiento propio en Artigas, Lavalleja, Paysandú, Salto, Tacuarembó, Treinta y Tres y Montevideo. Los restantes departamentos contratan el servicio.

**Fibrocolonoscopia y fibrogastroscopia.** Excepto Maldonado, Rivera y San José, los demás departamentos tienen equipamiento propio y el resto contrata el servicio.

**Citoscopia.** No tenemos datos de Artigas, no se cuenta con el servicio en Cerro Largo, Durazno, Flores, Río Negro y Soriano.

**Colposcopia.** No se cuenta en Colonia existiendo en los demás departamentos, destacando que en Soriano está roto.

**Histeroscopia.** Sólo se cuenta en los hospitales de Paysandú, Rivera, Soriano y Montevideo.

**Otorrinolaringología.** Se cuenta en los Hospitales de Artigas, Cerro Largo, Flores, Lavalleja, Maldonado, Paysandú, Río Negro, Rocha, Salto, Soriano, Tacuarembó, Treinta y Tres y Montevideo.

#### C) Anatomía patológica.

No se cuenta en Canelones, Río Negro, Rocha y Treinta y Tres. No se realiza **inmunohistoquímica, receptores hormonales y erb-2 neu** en Canelones, Colonia, Lavalleja, Maldonado, Rivera, Río Negro, Rocha, San José, Soriano y Treinta y Tres.

En Colonia no se cuenta con inmunohistoquímica, pero si se realiza la técnica de receptores hormonales y erb-2 neu. En Flores si se cuenta con inmunohistoquímica pero no realizan la técnica de receptores hormonales y erb-2 neu. En Salto sí se cuenta con inmunohistoquímica pero no aportan datos sobre la realización de las técnicas de receptores hormonales y erb-2 neu.

En cuanto a la citología, no contamos con datos de Canelones, Cerro Largo, San José, Treinta y Tres.

No hay en Colonia, Florida, Rivera y Río Negro.

Ocho hospitales cuentan con recursos propios de anatomía patológica y citología para PAP.

**D) Medicina Nuclear.** Se cuenta en Artigas, Colonia y Montevideo.

#### E) Laboratorio clínico.

Todos los hospitales cuentan de alguna manera con todos estos exámenes diagnósticos: CEA, CA 19.9, CA 125, Ca 15.3, PSA, LDH, AFP, BHCG, T3, T4 y TSH. En los hospitales en los que falta alguno de ellos, la modalidad es la contratación o convenio, incluso a hospitales de ASSE.

#### – Registro y Sistema de Información, (tabla 4).

La disponibilidad de recursos informáticos es limitada. No cuentan con computadora en Canelones, Colonia, Florida, Rivera, Río Negro, San José y Soriano. Tienen acceso compartido en Flores, Rocha. El personal está entrenado en todos los departamentos, excepto en Colonia, Paysandú, Rivera y San José. No aportaron datos al respecto, Durazno, Florida y Soriano.

No cuentan con conexión a Internet Colonia, Durazno, Paysandú, Rivera, Río Negro, San José, Soriano y Treinta y Tres.

#### – Sistema de información en la atención del paciente (tabla 5).

TABLA 5.

Sistema de información

| Sistema de información                     | SI | NO | N/C |
|--|----|----|-----|
| Historia Clínica específica para Oncología | 7  | 10 | 2   |
| Protocolos de diagnóstico                  | 12 | 5  | 2   |
| Protocolos de tratamiento                  | 13 | 4  | 2   |
| Protocolos de seguimiento                  | 9  | 8  | 2   |
| Base de datos específicas                  | 7  | 10 | 2   |
| Procesamiento de datos a nivel local       | 8  | 9  | 2   |

## Realización y/o participación en actividades y procedimientos

**Cuidados Paliativos** se brindan en todos los departamentos excepto en Florida, Lavalleja y Rivera. Específicamente diseñado y evaluado tienen Programa Integral de Cuidados Paliativos los departamentos de Artigas, Cerro Largo, Flores, Río Negro y Montevideo.

**Tratamiento del dolor y sintomático** se brinda en todos los departamentos, excepto en Flores y Florida.

**Apoyo Psicosocial al paciente oncológico** es brindado en los departamentos de Canelones, Cerro Largo, Colonia, Lavalleja, Paysandú, Río Negro, Rocha, Salto, Soriano, Tacuarembó, Treinta y Tres y Montevideo.

**Apoyo Psicosocial a la familia del paciente oncológico** es brindado en los departamentos de Canelones, Cerro Largo, Paysandú, Río Negro, Rocha, Salto, Soriano, Tacuarembó, Treinta y Tres y Montevideo.

TABLA 4.

Recursos informáticos disponibles

| Disponibilidad de recursos                               | SI | NO | S/D |
|--|----|----|-----|
| 1.4.1 – Conexión a Internet                              | 11 | 8  | 0   |
| 1.4.2 – Disponibilidad de Computadora                    |    |    |     |
| Equipo propio o compartido                               | 13 | 6  | 0   |
| Personal administrativo capacitado en uso de computadora | 12 | 4  | 3   |

TABLA 6.

Realización de actividades y/o procedimientos de promoción, diagnóstico precoz y cuidados paliativos en los hospitales que respondieron

| Actividad y/o procedimientos  | SI | NO | N/C |
|---|----|----|-----|
| 2.1- Promoción y educación sobre Factores de Riesgo y Factores Protectores      | 14 | 5  | 0   |
| 2.2 - Promoción y educación sobre reconocimiento de signos y síntomas tempranos | 13 | 6  | 0   |
| 2.3 - Diagnóstico precoz  | 18 | 0  | 1   |
| PAP solo toma de muestras   | 10 | 0  | 9   |
| PAP toma de la muestra y procesamiento  | 14 | 0  | 5   |
| Fecatest  | 14 | 0  | 5   |
| Mamografías   | 18 | 0  | 1   |
| 2.4 - Cuidados paliativos oncológicos   | 16 | 3  | 0   |
| Programa integral   | 5  | 14 | 0   |
| Tratamiento del dolor y otros síntomas  | 17 | 2  | 0   |
| Apoyo psicosocial al paciente   | 12 | 7  | 0   |
| Apoyo psicosocial a la familia  | 9  | 10 | 0   |
| Cuidados a domicilio  | 8  | 11 | 0   |

**Cuidados Paliativos en Domicilio** se brindan en los departamentos de Canelones, Cerro Largo, Durazno, Flores, Río Negro, Soriano, Treinta y Tres y Montevideo.

### Procedimientos de diagnóstico precoz de enfermedades oncológicas frecuentes

En cuanto a las **actividades de educación y/o capacitación del personal para detección precoz de neoplasma de cuello uterino** se realizan en los departamentos de Artigas, Canelones, Cerro Largo, Maldonado, Paysandú, Rocha, Salto, San José, Tacuarembó, Montevideo y Treinta y Tres. En los mismos, dichas actividades son programadas excepto en Artigas, Soriano, Treinta y Tres y Montevideo.

Son dirigidas a personal de la institución en general o poblaciones específicas (sexo, edad, tabaquismo, etc.). La frecuencia de realización de las mismas es variable (anual, semestral, trimestral, semanal).

En cuanto a las **actividades de educación y/o capacitación del personal para detección precoz de neoplasma de mama** se realizan en los departamentos de Artigas, Canelones, Cerro Largo, Durazno, Flores, Lavalleja, Maldonado, Paysandú, Río Negro, Rocha, San José, Soriano, Tacuarembó, Montevideo y Treinta y Tres. En los mismos, dichas actividades son programadas excepto en Canelones, Flores, Lavalleja, Río Negro, Soriano, Treinta y Tres y Montevideo.

Son dirigidas a personal de la institución en general o poblaciones específicas. La frecuencia de realización de las mismas es variable (anual, semestral, trimestral, semanal).

### Coordinación, complementación o convenios con otras instituciones

En cuanto a la **coordinación, complementación o convenios con otras instituciones** todos los departamentos ya sean de manera formal o informal los presentan con Mutualismo, Comisión Honoraria de Lucha contra el Cáncer, Intendencia, ASSE y Comisiones de Apoyo.

### Resumen

Los recursos disponibles para la atención integral del paciente oncológico asistido en ASSE a nivel nacional, es satisfactoria. Del análisis de la información recabada surge que han existido mejoras en algunos de los parámetros encuestados, no obstante lo cual para mejorar la atención sería necesario:

- Contar con Hospital de Día en los departamentos de Canelones (está en construcción en Las Piedras), Flores, Lavalleja y Rocha.
- Contar con Cuidados Paliativos en los departamentos de Florida, Lavalleja y Rivera.
- Contar con Oncólogo Médico en los departamentos de Lavalleja y Treinta y Tres.
- Completar la PBC (Plataforma Básica Clínica) en los departamentos de Artigas, Canelones, Colonia, Durazno, Lavalleja, Río Negro, Rivera y Rocha, donde faltan anatómo patólogos. Falta enfermería en los departamentos de Artigas, Canelones, Colonia, Lavalleja, Rivera, Rocha y Treinta y Tres.
- Completar los insumos necesarios para implementar la RON (Red Oncológica Nacional):
  - Disponibilidad de computadora: no cuentan con ella los departamentos de Colonia, Florida, Rivera, Río Negro, San José y Soriano.
  - Conexión a INTERNET: no cuentan con ella los departamentos de Colonia, Durazno, Paysandú, Rivera, Río Negro, San José, Soriano y Treinta y Tres.
  - Personal administrativo capacitado: no cuentan con dicho recurso los departamentos de Colonia, Paysandú, Río Negro y San José.

# 11<sup>vo</sup> Congreso Uruguayo de Oncología

## Encuentro Regional de Oncólogos del Sur

6<sup>ta</sup> Jornada de Enfermería Oncológica | 1<sup>ra</sup> Jornada para la Comunidad

25 – 27 DE NOVIEMBRE DE 2010

LATU. MONTEVIDEO, URUGUAY

### Estimados colegas y amigos:

La Comisión Directiva de la Sociedad de Oncología Médica y Pediátrica del Uruguay (SOMPU) tiene el agrado de invitarlos a participar en el **11° Congreso Uruguayo de Oncología**.

Durante el mismo se realizará el **Encuentro Regional de Oncólogos del Sur**, la **6ª Jornada de Enfermería Oncológica** y la **1ª Jornada para la Comunidad**.

Contaremos con prestigiosos invitados nacionales y extranjeros, lo que le otorgará un alto nivel científico y educacional al evento.

La dinámica de la actividad incluirá conferencias, mesas redondas, paneles foros, temas libres y simposios.

Dentro de los temas seleccionados se destacan: cáncer de mama, cáncer de colon, prevención en cáncer e investigación clínica.

Se otorgará un premio al mejor trabajo científico.

Deseamos que con este importante evento logremos colmar las expectativas de todos, compartiendo un grato momento juntos.

Los esperamos.

**Dra. Marisa Fazzino**  
PRESIDENTA

## Estimado/a Doctor/a:

Con motivo de la realización del **11º Congreso Uruguayo de Oncología**, que está organizando la Sociedad de Oncología Médica y Pediátrica del Uruguay, del **25 al 27 de noviembre** del corriente año en el LATU, nos comunicamos con usted con la finalidad de hacerle llegar por esta vía el reglamento y formulario para presentación de trabajos.

**Asimismo, recordamos que el plazo para presentar los mismos es hasta el LUNES 20 DE SETIEMBRE por vía electrónica.**

Ante cualquier tipo de consulta, pueden dirigirse a la Secretaría Atenea Eventos SRL  
E-mail: [oncologia2010@atenea.com.uy](mailto:oncologia2010@atenea.com.uy)

### Reglamento para la presentación de trabajos científicos

1. Los trabajos deberán ser originales.
2. El plazo para la presentación de resúmenes es hasta las **17 horas del lunes 20 de setiembre del año 2010**. El formulario correspondiente está disponible en el sitio web de la SOMPU: [www.sompu.org.uy](http://www.sompu.org.uy)
3. El relator de cada trabajo deberá estar inscripto en el Congreso.
4. Todos los resúmenes serán evaluados por el **Comité Científico** para su selección y forma de presentación. Todos los trabajos seleccionados figurarán en la **Publicación Oficial del Congreso**, además los trabajos que se consideren de especial relevancia serán presentados durante el Congreso.
5. Los trabajos serán seleccionados por el **Comité Científico** para presentación oral, presentación en poster o sólo publicación.
6. Para la presentación oral el tiempo disponible será de 10 minutos con 5 minutos adicionales para discusión y para ésta modalidad se elegirán solamente los 4 mejores trabajos. Para uniformizar, las imágenes preferentemente se realizarán bajo formato de multimedia (CD o DVD).
7. "Premio Iressa": de los 4 mejores trabajos que se presentarán en forma oral, se elegirá el *Mejor Trabajo* el cual será premiado con U\$S 1000 (un mil dólares americanos).
8. Los posters podrán contar con medidas máximas de 1.90 m de alto y 0.80 m de ancho.

### Instrucciones para la presentación de Resúmenes

1. El resumen deberá ser dactilografiado en PC en el formulario de presentación de trabajos. No deberá contener errores ni enmiendas.
2. Contenido del resumen:
  - a. Título del trabajo en letras mayúsculas.
  - b. Nómima completa de autores. El apellido debe ir en minúsculas y los nombres solamente con la inicial. Subrayar el nombre del relator.
  - c. Institución y localidad donde se realizó el trabajo.
  - d. Dejar doble espacio y transcribir el resto del resumen. El mismo deberá incluir el objetivo, la metodología utilizada, especificando el número de observaciones, los resultados y las conclusiones. Para la presentación de los resultados podrá incluirse una tabla. Se omitirán ilustraciones y bibliografía.

## Noticias del INCA

**Prof. Agdo. Dr. Mario Varangot**

Director. Instituto Nacional del Cáncer

EL DESARROLLO DE LA ONCOLOGÍA en Uruguay incluye la creación secuencial de diversas instituciones, servicios y departamentos universitarios o asistenciales privados, sociedades científicas, comisiones de apoyo, equipos multidisciplinarios integrados por especialidades afines y grupos de investigación clínica y básica en los ámbitos público y/o privado correspondientes. Es muy probable que la necesidad haya competido con la programación ordenada de la secuencia planteada. No obstante ello el país cuenta hoy con recursos humanos calificados para la docencia y la asistencia oncológica tanto en la capital como el interior, ha desarrollado líneas de investigación en la especialidad, posee programas para la detección precoz, registros de incidencia y mortalidad confiables y puede contar con recursos técnicos actualizados para el diagnóstico y el tratamiento de la enfermedad, seguramente producto de las acciones de un grupo de médicos que oportunamente convencidos del camino a seguir y con obstinado esfuerzo conquistaron los espacios necesarios para tal fin.

En la tarea acompañaron cirujanos y médicos de distintas especialidades, oncólogos tanto médicos como radioterapeutas, patólogos, imagenólogos, biólogos y oportunas decisiones políticas. Para quienes han tenido mayor protagonismo no permitirían mencionar conformidad o suficiencia sobre lo realizado sino cómo seguimos, cómo mejoramos.

En esa línea, una firme decisión de unificar y coordinar esfuerzos entre el Departamento de Oncología del Hospital de Clínicas y el denominado actualmente Instituto Nacional del Cáncer (INCA) incipiente hace unos años, dio lugar luego de lógicas dudas en cuanto a su instrumentación pero no en cuanto a su pertinencia, a un acuerdo denominado Convenio Interinstitucional entre la Administración de los Servicios de Salud del Estado (ASSE) y la Universidad de la República, dentro de ésta la Facultad de Medicina y particularmente al Departamento de Oncología del Hospital de Clínicas "Dr. Manuel Quintela".

Conceptualmente entre los objetivos mencionados en su redacción se promueve la integración progresiva tanto física como funcional entre ambas entidades

orientada al desarrollo de las actividades correspondientes, no exclusivas de la academia, como son la docencia y la investigación en la especialidad además de la asistencia, apoyadas a su vez en obligaciones tanto para la UDELAR como para ASSE.

Es difícil pensar que la unión entre una Institución como ASSE (INCA y todas sus Unidades Ejecutoras como los hospitales departamentales) y el Departamento de Oncología del Hospital de Clínicas que reúnen la más numerosa cantidad de pacientes oncológicos, médicos entrenados en su manejo y en los roles académicos, no puedan llevar adelante los objetivos del programa. Sin embargo, es fácil destacar que este es un desafío que requiere de una fina coordinación y del compromiso y aporte continuo de todos sus participantes pues es necesario crear una Red Oncológica Nacional, Programas Docentes Académicos y de Investigación comunes, continuar con el desarrollo de la Historia Clínica Electrónica y la Red Oncológica Nacional entre otros y variados cometidos. El Programa Nacional de Control del Cáncer (PRONACCAN) y la Comisión Honoraria de Lucha Contra el Cáncer (CHLCC) y otras estructuras similares deberán mantener un importante rol, pues algunos de los objetivos u obligaciones del acuerdo, las involucran.

Desde hace tres semanas el Comité Técnico Asistencial de Dirección (integrado por los docentes grado 5 de las Cátedras de Oncología Médica y de Radioterapia, junto al Director del INCA) previsto en el numeral séptimo del acuerdo, se ha reunido periódicamente, acordando llevar adelante como pasos iniciales las gestiones necesarias referentes a las actividades de las Unidades Docentes Asistenciales (UDAs) aprobadas (cáncer de mama, cuidados paliativos y prevención secundaria en cáncer de colon). Dichas unidades son un fiel representante del espíritu de asociación del acuerdo.

Muchas cosas trascendentes le suceden continuamente a una especialidad dinámica como la nuestra, pero seguramente pocas con la relevancia y el potencial alto impacto como la que nos ocupa. Para avanzar será necesario el aporte y la colaboración de toda la comunidad oncológica nacional.

# Cáncer de colon y recto

Docente coordinador: Dr. Lyber Saldombide  
Dra. Adriana Córdoba

## Diagnóstico y estadificación

---

### Diagnóstico

#### COLON

##### Tumor primario

- Endoscopia con biopsia.
- Estudio endoscópico completo del colon en el pre o postoperatorio si no es posible al momento del diagnóstico.

##### Estadificación

- Ecografía de abdomen.
- Par radiológico de tórax.

##### De valoración general

- Hemograma.
- Función hepática.
- Función renal.

##### No rutinarios de acuerdo a extensión loco-regional y sospecha de siembra a distancia:

- TC tórax-abdomen-pelvis.
- Cistoscopia.
- Centellograma óseo.
- TC del SNC.
- PET no está indicado de rutina; se puede considerar en la estadificación y en la recaída.
- Considerar en pacientes con metástasis única resecable y en la recaída bioquímica en pacientes sin evidencia de recaída local o sistémica por otros métodos.

**CEA:** es un marcador inespecífico que se eleva en diversas patologías benignas y malignas (pulmón, colon, mama, etc.). No tiene valor en tamizaje para cáncer de colon. Es útil como elemento de valor pronóstico y en el seguimiento de la enfermedad, si bien no en todos los casos. El Ca 19-9 puede elevarse en tumores mucoscretantes y ser de utilidad cuando el CEA no presenta alteraciones.

#### RECTO

##### Tumor primario

- Rectosigmoidoscopia con biopsia.
- FCC en busca de un tumor sincrónico.
- ECO endosrectal de gran utilidad para evaluar compromiso parietal y ganglionar, especialmente en la selección de pacientes con tumores superficiales para resección local. De utilidad también en la evaluación de la respuesta al tratamiento neoadyuvante.
- RM. De utilidad para predecir el compromiso del mesorecto, margen circunferencial y de los ganglios regionales.

##### Estadificación

- TC abdomino-pélvica.
- Cistoscopia en caso de sospecha de compromiso vesical.
- Radiografía de tórax.
- PET no está indicado de rutina, se puede considerar: en pacientes con metástasis única resecable y en la recaída bioquímica en pacientes sin evidencia de recaída local o sistémica por otros métodos.

##### De valoración general

- Hemograma.
- Función hepática y renal.

**CEA:** iguales consideraciones que en colon.

##### Estadificación

- Sistema TNM.

## Tratamiento

---

### Colon

**I y II:** sólo cirugía.

**E III:** cirugía seguida de adyuvancia.

**E IV:** tratamiento sistémico.

Metastasectomía en situaciones puntuales.

**E II de riesgo:** adyuvancia discutible dado que el beneficio es del orden del 5% en sobrevida libre de enfermedad y sin beneficios en SVG.

### QUIMIOTERAPIA ADYUVANTE

**Indicaciones: Estadio III y II de riesgo**

#### E II de riesgo:

Definición

- Oclusión intestinal.
- Perforación de colon.
- T4.
- Invasión vasculolinfática y perineural.
- Otros de menor importancia (valoración gangliónar insuficiente, tumor pobremente diferenciado, CEA preop. > 5, bordes +, estabilidad de microsatélite, etc.).

**Nota:** La adyuvancia en el cáncer de colon estadio II podrá ser indicada valorando con el paciente el magro beneficio de su aplicación.

### PLANES DE QUIMIOTERAPIA

#### FOLFOX4

Cada 15 días por 12 ciclos

**5Fu:** 400 mg/m<sup>2</sup> bolo y luego 600 mg/m<sup>2</sup> en 22 hs D 1-2.

**LV:** 200 mg/m<sup>2</sup> en 2 hs D 1-2.

**Oxaliplatino:** 85 mg/m<sup>2</sup> en 2 hs D 1.

#### FLOX

Cada 8 semanas por 3 ciclos

**5 Fu:** 500 mg/m<sup>2</sup> i.v. en bolo semanal x 6.

**Lv:** 500 mg/m<sup>2</sup> semanal x 6.

**Oxaliplatino:** 85 mg/m<sup>2</sup> semanas 1, 3 y 5.

#### m FOLFOX 6

Cada 15 días por 12 ciclos

**Oxaliplatino:** 85 mg/m<sup>2</sup> i.v. D 1.

**LV:** 400 mg/m<sup>2</sup> i.v. D 1.

**5Fu:** 400 mg/m<sup>2</sup> i.v. seguido de 1200 mg/m<sup>2</sup>/d x 2 días i.c.

#### 5 FU/leucovorin

Por 6 ciclos.

**5FU:** 425 mg/m<sup>2</sup> i.v. D 1-5 cada 28 días.

**LV:** 20 mg/m<sup>2</sup> i.v., 30 minutos previos al 5Fu.

**Capecitabine:** 2500 mg/m<sup>2</sup> v.o. día, en 2 tomas diarias D 1-14 cada 21-28 días por 8 ciclos.

| PLAN         | INDICACIONES<br>E II alto riesgo – E III  |
|--------------|---|
| FOLFOX 4     | PS 0-2<br>No recomendable mayores 70 años   |
| FLOX         | PS 0-2<br>cuando NO es posible implementar infusión continua  |
| 5 Fu-LV      | PS 0-2<br>Intolerancia o contraindicación al oxaliplatino   |
| Capecitabine | < 70 años con PS hasta 3<br>> 70 años con PS 0-1<br>Intolerancia o contraindicación al oxaliplatino |

PS: Performance status

### ENFERMEDAD DISEMINADA: ESTADIOS IV

#### Metastasectomía

- SV 5a 35-58% post-metastasectomía.
- Valorar: localización, ubicación en el tiempo –sincrónica vs. metacrónica–; operabilidad y reseabilidad.
- Objetivos: RO.
- En forma esquemática se representan las conductas más frecuentes en estas situaciones.

| Metástasis   | Sincrónicas  | Metacrónicas   |
|--------------|--|--|
| Resecables   | CIRUGIA → PQT<br>(Colectomía + Metastasectomía)      | METASTASECT → PQT                                      |
|              | NEOADYUVANCIA →<br>CIRUGIA ± PQT                     | PSEUDO-NEOADYUVANCIA → METASTASECTOMIA → PQT           |
| Irresecables | COLECTOMIA →<br>NEOADYUVANCIA →<br>METASTASECT ± PQT | PS: 0-2<br>NEOADYUVANCIA →<br>METASTASECTOMIA<br>→ PQT |
|              | NEOADYUVANCIA →<br>CIRUGIA ± PQT                     | PS ≥ 3<br>TRATAMIENTO DE SOPORTE                       |

\* Planes de quimioterapia utilizados en estadios IV

### Esquemas

**FOLFOX 4** (igual al adyuvante).

**FLOX** (igual al adyuvante).

**XELOX** es al menos equivalente a FOLFOX4.

Vía oral cada 21 días por 8 ciclos

**Capecitabine:** 1700 - 2000 mg/m<sup>2</sup> x 14 días

**Oxaliplatino:** 130 mg/m<sup>2</sup> i.v. en 2 hs D 1

#### FOLFIRI:

Cada 15 días por 12 ciclos

**5Fu:** 400 mg/m<sup>2</sup> bolo y luego 600 mg/m<sup>2</sup> en 22 hs D 1-2

**LV:** 200 mg/m<sup>2</sup> en 2 hs D 1-2.

**Irinotecan:** 180 mg/m<sup>2</sup> D 1.

**IFL:**

Semanales durante 4 a 6 semanas

**5FU:** 500 mg/m<sup>2</sup> i.v.

**Leucovorina:** 20 mg/m<sup>2</sup> i.v.

**Irinotecan:** 125 mg/m<sup>2</sup>

**5 FU/leucovorin** (igual al adyuvante).

**Capecitabine** (igual al adyuvante).

**Bevacizumab**

5 mg/Kg i.v. cada 15 días + Planes con oxaliplatino o irinotecan y fluopirimidinas.

7.5 mg/Kg i.v. cada 21 días + Planes con oxaliplatino o irinotecan y fluopirimidinas.

**Irinotecan**

- 25 mg/m<sup>2</sup> i.v. D1-8-15-22 cada 6 semanas.

- 300-350 mg/m<sup>2</sup> i.v. D1 cada 21 días.

**Cetuximab/Irinotecan**

- Irinotecan 300-350 mg/m<sup>2</sup> i.v. D1 cada 21 días.

- Cetuximab: 1<sup>ra</sup> dosis 400 mg/m<sup>2</sup> i.v., luego 250 mg/m<sup>2</sup> i.v. semanal.

**Cetuximab/FOLFIRI**

- Cetuximab 1<sup>ra</sup> vez 400 mg/m<sup>2</sup> i.v., luego 250 mg/m<sup>2</sup> i.v. semanal + FOLFIRI.

**Bevacizumab**

Indicado en el tratamiento del cáncer de colon metastático con criterio paliativo en 1<sup>ra</sup> y/o 2<sup>da</sup> línea, en asociación con los planes de quimioterapia más efectivos.

Dado que su incorporación incluye además otro plan de QT el grupo recomendado debería cumplir los siguientes requisitos:

- Estadio IV.
- Edad menor o igual a 70 años.
- PS 0, I.
- Tener una sobrevida estimada mayor o igual a 6 meses.
- En el caso de utilizarse en segunda línea haber demostrado respuesta en la primera.

La dosis recomendada es de 5 mg/kg peso cada 14 días asociado a quimioterapia.

Puede administrarse 7.5 mg/kg cada 21 días + QT.

La implementación de segundas líneas en cáncer de colon y recto va a depender de los planes utilizados

previamente y de la existencia o no de respuesta a las líneas anteriores.

**Cetuximab**

La determinación del K-ras como factor predictivo de respuesta al cetuximab es una etapa incorporada en el estudio y tratamiento del cáncer de colon.

Las mutaciones del K-ras se asocian con menor respuesta y/o peor sobrevida en pacientes quimio-refractorios.

En primera línea, es una opción a tener en cuenta, combinado con irinotecan (FOLFIRI) en pacientes con K-ras salvaje y que tengan contraindicaciones para recibir Bevacizumab.

El beneficio de la combinación FOLFIRI + cetuximab (Estudio Crystal) fue estadísticamente significativo en SVLP. Respuestas globales y también en sobrevida global, para el subgrupo de pacientes con K-ras salvaje.

**Las segundas líneas van a depender de los planes utilizados previamente:**

| 1 <sup>ra</sup> línea                                   | 2 <sup>da</sup> línea   |
|---|---|
| Planes con oxaliplatino y fluopirimidinas + Bevacizumab | Planes con irinotecan y fluopirimidinas + Bevacizumab<br>FOLFIRI o Irinotecan + Cetuximab |
| Planes con irinotecan y fluopirimidinas + Bevacizumab   | Planes con oxaliplatino y fluopirimidinas + Bevacizumab<br>FOLFOX o XELOX + Cetuximab     |
| FOLFIRI + Cetuximab *                                   | Alguno de los planes anteriores   |
| 5 Fu/LV o Capecitabine ± Bevacizumab                    | Cetuximab + Irinotecan  |

\* En pacientes con K-ras salvaje y que tengan contraindicaciones para recibir Bevacizumab.

La progresión luego de la utilización de planes con fluopirimidinas asociadas con sales de platino en primera línea permite sugerir la utilización del irinotecan en segunda línea asociado o no a las fluopirimidinas.

La combinación con bevacizumab en primera línea, puede mantenerse en segunda línea cambiando la QT asociada.

El uso del cetuximab en segunda línea puede realizarse ante la progresión de planes con sales de platino y bevacizumab o incluso con planes que utilizaron irinotecan.

La combinación cetuximab + irinotecan luego de progresión con irinotecan, ha mostrado beneficios en respuestas globales y mayor tiempo a la progresión estadísticamente significativos.

La implementación de 3<sup>ras</sup> líneas en cáncer de colon metastático es cada vez mas frecuente y dependerá

de los tratamientos recibidos previamente y de las respuestas observadas.

Se pueden utilizar entre otros irinotecan, mitomicina C, taxanos y gemcitabine; solos o combinados como terapia de salvataje.

### TRATAMIENTO SISTÉMICO CONTINUO (QT DE MANTENIMIENTO)

La utilización de tratamiento sistémico continuo en cáncer de colon avanzado ha sido explorada desde hace algunos años.

Si bien existe tendencia creciente a mantener la QT luego del tratamiento inicial hasta la progresión tumoral, con el mismo o con planes de QT diferentes y con menor toxicidad; la significación estadística de esta modalidad de tratamiento continuo en SVG ha sido marginal en los estudios que no incluían los Ac monoclonales.

Hay estudios en curso que exploran esta modalidad de tratamiento continuo vs intermitente incluyendo Ac monoclonales con resultados definitivos aún pendientes.

### SEGUIMIENTO

- Luego de Cirugía con/sin tratamiento adyuvante.

**Clínico:** cada 3 meses por 3 años, y cada 6 meses el 4º y 5º año.

**CEA:** cada 3 meses por 3 años, en E II-III .

#### Aumento asintomático del CEA:

- Repetir el estudio.
- Valorar función renal y hepática.
- Evaluación imagenológica y endoscópica. Considerar PET si está disponible.

Si la evaluación completa es negativa: **observación.**

**TC Tx-abd:** anual en pacientes de alto riesgo de recaída que son candidatos a cirugía pretendidamente curativa de rescate.

**FCC:** pre y/o postoperatoria, al año de la intervención, a los 3 años y si es normal, cada 5 años.

### Recto

E I: T1N0M0, Sm1, topografía distal sin elementos de riesgo histológico (menores de 3 cm, grado histológico I o II sin invasión vascular o linfática y con margen negativo todas las características presentes), la resección transanal es una opción. Con margen negativo tratamiento suficiente.

E I: T1-T2N0M0, Sm2 o con elementos de riesgo histológico en topografía distal, la indicación es cirugía radical. Si no fuese posible de cirugía, puede

realizarse tratamiento local + adyuvancia con RT ± QT.

E I: T1-T2 N0M0 recto medio y alto, cirugía sin tratamiento adyuvante si el estadio patológico se mantiene.

E II y III: T3-T4 N0M0, o cualquier T N+, QT-RT neoadyuvante seguida de cirugía es la mejor opción. En presencia de N+ se indica adyuvancia sistémica posterior a la cirugía.

Otra opción es la cirugía seguida de adyuvancia.

E II y III: T3-T4 N0M0, o cualquier T N+ topografía en recto alto, cirugía seguida de adyuvancia sistémica si es N+.

- Tumor irreseccable o próximo a margen anal:
- Tto. neoadyuvante:
  - reseccable: tto. quirúrgico adyuvancia
  - no reseccable: RT radical

E IV: tratamiento sistémico igual que en colon.

La metastasectomía tiene iguales consideraciones que en cáncer de colon.

- Es fundamental considerar, antes de tomar conducta terapéutica, el concepto patológico de mesorrecto. Solicitar información al patólogo sobre la condición del mismo en la resección, si está indemne o incompleto y también información sobre el margen circunferencial.
- Es de destacar que la escisión total del mesorrecto (ETM) es un factor pronóstico fundamental en la cirugía de recto: cuando está indemne, disminuye la recurrencia y aumenta la SVLE.
- La evaluación del margen circunferencial también es un factor pronóstico y debe considerarse como ideal, si es mayor a 2 mm.

### POTENCIALES INDICACIONES DE LA NEOADYUVANCIA

Tumores distales o que comprometen el esfínter.

T1-2 N1

T3 N0-1

T4 para aumentar la reseccabilidad

### BENEFICIOS DE LA QT-RT NEOADYUVANTE

Permite la conservación esfínteriana hasta en un 39%, con reducción de la recaída local, menor toxicidad y sobrevida global similar al tratamiento adyuvante.

Evaluar la posibilidad de resección quirúrgica entre 4 y 6 semanas de finalizado dicho tratamiento. De ser posible la cirugía se procederá a la misma y una vez recuperado el paciente de la intervención, se continuará con tratamiento quimioterápico adyuvante como en colon hasta completar 6 ciclos de QT.

En caso de no ser posible la cirugía se completará la RT hasta llegar a dosis radicales en combinación con 5FU.

### Esquemas de tratamiento

#### Neoadyuvancia

RT-QT (5Fu i.v. o i.c.) + Cirugía.

El 5 Fu concurrente a la RT puede administrarse de diferentes formas:

- 225 mg/m<sup>2</sup> día durante toda la RT.
- 350 mg/m<sup>2</sup> en bolo D1-D5 + Leucovorin 20 mg/m<sup>2</sup> en bolo D1-D5 en la semana 1 y 5 de la RT.
- 5 Fu 425 mg/m<sup>2</sup> i.v. en bolo D1-5 al comienzo y al final de la RT
- 1000 mg/m<sup>2</sup> día en infusión continua D1-D4 al inicio y al final de la RT.

#### Otras opciones:

- Capecitabine 1650 mg/m<sup>2</sup> día, dividido en dos tomas durante toda la RT.
- Capecitabine 1650 mg/m<sup>2</sup> día, dividido en dos tomas de lunes a viernes durante la RT asociado a oxaliplatino 50 mg/m<sup>2</sup> semanal.

La incorporación del capecitabine concurrente con RT asociado o no a oxaliplatino está sustentado en estudios clínicos fase II, estando los estudios fase III con resultados definitivos pendientes.

#### ADYUVANCIA

La mejor opción para el cáncer de recto es la neoadyuvancia seguida de cirugía.

Cuando los pacientes son intervenidos de inicio,

y existen factores de riesgo para recaída local y/o sistémica, se considerará la adyuvancia con RT+QT que podrá estar seguida de QT exclusiva cuando el estado ganglionar sea positivo.

Luego de finalizada la RT + QT concurrente, los planes de adyuvancia sistémica son los utilizados en colon incluyendo el oxaliplatino. La QT concurrente con RT, se hará con 5FU a la dosis de 1000 mg/m<sup>2</sup> D 1-4 al comienzo y al final de la RT.

#### ENFERMEDAD AVANZADA

En los estadios diseminados son útiles los planes utilizados para el cáncer de colon diseminado. Dado que la sintomatología loco-regional compromete la calidad de vida, se considerará el tratamiento local multimodal según el caso, a pesar de tratarse de un estadio diseminado.

#### SEGUIMIENTO

**Clínico:** cada 3 meses por 3 años, y cada 6 meses el 4º y 5º año.

**CEA:** cada 3-4 meses por 2- 3 años.

**ECO/TC abdomen:** según clínica y/o laboratorio.

**Radiografía de tórax:** anual por 2-3 años.

**FCC:** a los 6-12 meses de la cirugía, luego cada 1-2 años hasta los 5 años.

# Guía para el uso de bifosfonatos en pacientes con cáncer

Dra. Cecilia Castillo<sup>1</sup>, Dra. Lucía Delgado<sup>2</sup>

## Prevención de eventos óseos en pacientes con metástasis óseas

### Cáncer de mama

El pamidronato i.v. (90 mg cada 3 o 4 semanas) fue el primero de los bifosfonatos en demostrar en dos estudios randomizados (aleatorizados) una reducción de la incidencia de eventos óseos y un aumento del tiempo a su aparición vs. placebo en pacientes con al menos una lesión ósea predominantemente lítica, tratadas en forma concurrente con quimioterapia u hormonoterapia paliativa.<sup>(1-4)</sup> En efecto, en estos dos estudios, a dos años del tratamiento con pamidronato se observó una reducción estadísticamente significativa de las complicaciones óseas a favor del mismo (53% vs. 68 %,  $p < 0.001$ ) así como un aumento de la mediana del tiempo a la aparición del primer evento óseo de meses de 7 a 12.7 meses ( $p < 0.001$ ).

Posteriormente, fue evaluado el ácido zoledrónico i.v. (4 mg cada 4 semanas) administrado por un año vs. placebo en pacientes con al menos una lesión ósea lítica, demostrando también aumentar el tiempo a la aparición del primer evento óseo, reducir significativamente el riesgo de eventos óseos en un 39% y disminuir el número de pacientes que presentan un evento óseo a 1 año en 20%.<sup>(5)</sup>

Existe un único estudio randomizado que compara el pamidronato con ácido zoledrónico en pacientes con cáncer de mama o mieloma múltiple con metástasis óseas, no habiendo demostrado diferencias entre ambos bifosfonatos en la reducción de las complicaciones óseas y el tiempo a la aparición del primer evento

óseo.<sup>(6,7)</sup> Este estudio incluyó 1130 pacientes con cáncer de mama y al menos una metástasis ósea lítica, blástica o mixta. En un análisis retrospectivo realizado por el mismo investigador<sup>(8)</sup> estas pacientes fueron estratificadas según el tipo de lesiones óseas (líticas o predominantemente líticas vs. blásticas o predominantemente blásticas), demostrándose que en el grupo de pacientes con lesiones líticas existe una menor proporción de complicaciones óseas a favor del ácido zoledrónico aunque sin alcanzar niveles de significación estadística (48% con ácido zoledrónico vs. 58% con pamidronato  $p = 0.058$ ). Este mismo estudio mostró resultados favorables a favor del ácido zoledrónico en relación a algunos de los objetivos secundarios del estudio, tales como un aumento significativo del tiempo a la aparición del primer evento óseo en el grupo de pacientes con lesión líticas (mediana 310 vs. 174 días;  $p = 0.013$ ) y una reducción del 30% de la morbilidad ósea global (tomando en cuenta el número de eventos óseos relevantes clínicamente y su tiempo de aparición) en las pacientes con lesiones líticas ( $p = 0.010$ ) y del 20% para el conjunto de las pacientes con cáncer de mama ( $p = 0.037$ ). Es a partir de este análisis retrospectivo que algunas guías como las de NCCN (*National Comprehensive Cancer Network*)<sup>(9)</sup> sugieren que el ácido zoledrónico podría ser superior al pamidronato para el tratamiento de metástasis óseas líticas por cáncer de mama, mientras que otras guías como las de Sociedad Americana de Oncología<sup>(10)</sup> y el Grupo de Revisión de Cochrane en Cáncer de Mama<sup>(11)</sup> sostienen que ambos bifosfonatos son de eficacia similar.

El ibandronato v.o. e i.v.<sup>(12,13)</sup> y el clodronato v.o.<sup>(14,15)</sup> han sido evaluados vs. placebo en pacientes con cáncer de mama con metástasis óseas con demostrado beneficio, pero ninguna de estas drogas ha sido comparada con pamidronato o ácido zoledrónico.

El uso de bifosfonatos debería acompañarse de cal-

1. Asistente del Servicio de Oncología Clínica, Facultad de Medicina, UDELAR.

2. Profesora Agregada del Servicio de Oncología Clínica, Facultad de Medicina, UDELAR

cio oral (100–1500 mg/día) y vitamina D3 (400–800 UI/día).

En relación a la duración del tratamiento, no se conocen los efectos adversos si se administran por períodos superiores a 24 meses. La Sociedad Americana de Oncología recomienda continuar el tratamiento con bifosfonatos hasta empeoramiento del *performance status*, aún con la aparición de eventos óseos si bien no hay estudios que evalúen las consecuencias de suspender el tratamiento luego de su aparición.<sup>(10)</sup>

Con respecto a la toxicidad, si bien en general es de grado leve, con el uso prolongado de bifosfonatos intravenosos puede ocurrir osteonecrosis maxilar. En consecuencia es fundamental una evaluación odontológica previa, mantener una buena higiene bucal y evitar los procedimientos odontológicos durante el tratamiento. Dado el riesgo de toxicidad renal es necesario controlar la función renal previamente a cada dosis. Asimismo, se recomiendan controles periódicos de la calcemia.<sup>(9,10)</sup>

#### EN SUMA:

En pacientes con cáncer de mama y metástasis óseas, especialmente si son líticas, se recomienda el uso de bifosfonatos, ya sea pamidronato 90 mg i.v. en 2 horas o ácido zoledrónico 4 mg i.v. en 15 minutos cada 3–4 semanas para la prevención de complicaciones óseas. Los estudios clínicos avalan la administración de estos agentes por un período de hasta 2 años. No se recomienda su administración en pacientes que tienen centellograma óseo positivo sin evidencia de destrucción ósea en la radiografía simple, TC o RM.

### Cáncer de próstata

Si bien varios de los bifosfonatos han sido evaluados en pacientes con cáncer de próstata y metástasis óseas, el ácido zoledrónico es el único que ha demostrado reducir los eventos óseos.

En el estudio randomizado que evaluó el ácido zoledrónico i.v. (4 mg cada 3 semanas) por hasta 2 años vs. placebo realizado en 643 pacientes con progresión lesional luego de una primera línea de hormonoterapia, el ácido zoledrónico redujo significativamente la proporción de pacientes que sufren un evento óseo (38% vs. 49%,  $p = 0.028$ ) y prolongó el tiempo mediano a la aparición de un primer evento (488 vs. 321 días,  $p = 0.009$ ).<sup>(16)</sup>

El pamidronato ha sido evaluado en pacientes luego de la progresión bajo una primera línea de hormonoterapia no demostrando ningún beneficio en la reducción de eventos óseos o la paliación del dolor.<sup>(17,18)</sup>

Se encuentran pendientes resultados de estudios

en curso con ácido zoledrónico i.v. y risendronato v.o. en pacientes con cáncer de próstata con metástasis óseas de reciente diagnóstico, es decir concurrentes con hormonoterapia de primera línea.

#### EN SUMA:

El único bifosfonato con demostrado beneficio en pacientes con cáncer de próstata con metástasis óseas es el ácido zoledrónico i.v.. Dicho beneficio se demostró en pacientes que progresan bajo una primera línea de hormonoterapia.

### Cáncer de pulmón y otros tumores sólidos

Sólo el ácido zoledrónico ha demostrado beneficio clínico en pacientes con metástasis óseas de diversos tumores sólidos vs. placebo. El estudio de Rosen et al.<sup>(19,20)</sup> que incluyó 773 pacientes con metástasis óseas de diversos tumores (aproximadamente 50% portadores de cáncer de pulmón no a células pequeñas, 10% de cáncer renal y 10% de cáncer de pulmón a células pequeñas) y que comparó ácido zoledrónico vs. placebo, demostró que la administración de ácido zoledrónico a la dosis de 4 mg i.v. en 15 minutos cada 3 semanas por 21 meses reduce el riesgo de sufrir complicaciones óseas (incluyendo la hipercalcemia maligna) (HR 0.693,  $p = 0.003$ ) y aumenta el tiempo de aparición del primer evento óseo comparado con el placebo.

En 73 pacientes con cáncer colorrectal y metástasis óseas el ibandronato i.v. (6 mg i.v. cada 4 semanas) por 9 meses vs. placebo demostró beneficio reduciendo significativamente los eventos óseos (39% vs. 78%,  $p = 0.0019$ ) y prolongando el tiempo de aparición del primer evento en por lo menos 6 meses ( $> 279$  días vs. 93 días,  $p = 0.009$ ).<sup>(21)</sup>

El clodronato v.o. evaluado vs. placebo no demos-



tró beneficio en un pequeño estudio con pacientes portadores de diversos tumores sólidos con baja quimiosensibilidad.<sup>(22)</sup>

#### EN SUMA:

En pacientes portadores de metástasis óseas secundarias a tumores sólidos diferentes al cáncer de mama o próstata, los únicos bifosfonatos que han demostrado algún beneficio clínico son el ácido zoledrónico i.v. (metástasis óseas de cáncer de pulmón, renal y otros) y el ibandronato i.v. en pacientes con metástasis óseas de cáncer colorrectal.

### Prevención y tratamiento de la osteoporosis en pacientes que reciben tratamiento adyuvante por cáncer de mama

Las mujeres posmenopáusicas que reciben tratamiento adyuvante con inhibidores de aromatasa presentan un incremento del recambio óseo que conduce a la pérdida de la masa ósea y a un aumento de la incidencia de fracturas. En las pacientes que sufren una menopausia precoz provocada por los tratamientos (quimioterapia, análogos de GnRH o ablación ovárica quirúrgica o radiante) la pérdida de masa ósea es más pronunciada, pudiendo duplicar la del resto de las pacientes menopáusicas. Por otra parte, en estas pacientes la pérdida de masa ósea y el riesgo de complicaciones óseas también se incrementa con la administración de inhibidores de aromatasa.

Existen diversas guías que orientan sobre el manejo y prevención de la osteoporosis en estas pacientes.<sup>(9,10,23)</sup> Consideramos que las más completas son las recomendaciones elaboradas por un Grupo de Expertos del Reino Unido y avaladas por la *National Osteoporosis*

*Society* y el *National Cancer Research Institute Breast Cancer Study Group* de ese país.<sup>(23)</sup> Estas toman en cuenta el *status* menopáusico, los valores de la densitometría ósea (DMO) basal y la presencia de factores de riesgo para presentar una fractura osteoporótica. Además, mientras que en las posmenopáusicas las recomendaciones varían según la paciente sea mayor o menor de 75 años, en las mujeres premenopáusicas que alcanzan una menopausia precoz se debe considerar si reciben o no inhibidores de aromatasa.

A continuación se exponen dichas recomendaciones.<sup>(23)</sup>

### Mujeres posmenopáusicas que reciben tratamiento adyuvante con inhibidores de aromatasa

La indicación de un tratamiento y su monitoreo está determinada por la edad, los valores de DMO y la presencia de alguno de los factores de riesgo reconocidos para una fractura osteoporótica: historia personal de alcoholismo, uso de corticoides por más de 6 meses, antecedente personal de fractura en mayores de 50 años, índice de masa corporal < 22, antecedente familiar de fractura de pelvis, fumadora o ex fumadora.

Se recomienda evaluar el estado de la masa ósea con una DMO realizada a nivel de columna lumbar y/o pelvis previa al inicio o hasta 3 meses luego del inicio de un tratamiento con inhibidores de aromatasa. La mayoría de las fracturas osteoporóticas ocurren con valores de T-score < -2.5.

Para pacientes **≥ de 75 años** con uno o más factores de riesgo la recomendación es la de iniciar un tratamiento con bifosfonatos independientemente de la DMO basal.

En pacientes **< de 75 años o sin factores de riesgo** se toman en cuenta los valores de la DMO basal para ser catalogadas como de alto riesgo, intermedio o bajo.

#### PACIENTES DE RIESGO ALTO

Son aquellas con un nivel basal de T score < -2 o que luego de haber iniciado un tratamiento con inhibidores de aromatasa alcanzan estos niveles en una DMO realizada durante el seguimiento.

La recomendación es que reciban bifosfonatos asociados a 1 gr/día de calcio v.o. y 400-800 UI de vitamina D, además de realizar recomendaciones sobre cambios en hábitos de vida (abandono del alcoholismo y tabaquismo, realizar ejercicio, etc.).

Las opciones de bifosfonatos en estas pacientes son las siguientes:

- Alendronato 70 mg v.o. semanal.
- Risendronato 35 mg v.o. semanal.



- Ibandronato 150 mg v.o. mensual.
- Ibandronato 3 mg i.v. cada 3 meses.
- Ácido zoledrónico 4 mg i.v. cada 6 meses.

Los estudios con bifosfonatos v.o. han incluido menor número de pacientes (SABRE, ARIBON, etc.) que los estudios con bifosfonatos i.v., se sabe tienen baja biodisponibilidad y la adherencia de los pacientes es menor que con los tratamientos i.v. pero tienen la ventaja de ser una opción de menor costo.<sup>(24,25)</sup>

El ácido zoledrónico i.v. ha sido evaluado en tres grandes estudios (ABCSG-12, Z-FAST, ZO-FAST) demostrando una ganancia significativa en la densidad de la masa ósea y una tendencia a presentar menor incidencia de fracturas.<sup>(26-28)</sup>

Para el seguimiento de estas pacientes se debe realizar una DMO luego de 18-24 meses de tratamiento. De no observarse respuesta, descartar causas como una pobre *compliance* o una osteoporosis secundaria y si no los recibió previamente indicar bifosfonatos i.v. o bien referir a las pacientes a un servicio de Reumatología.

#### PACIENTES DE RIESGO INTERMEDIO

Son aquellas que presentan valores de T-score entre -1 y -2.

En estos casos se recomienda:

- Indicar calcio 1 g/día, vitamina D (400-800 IU) y cambios en hábitos de vida asociados con riesgo de osteoporosis.
- Realizar una DMO a los 24 meses para evaluar si existe una reducción clínica significativa de la masa ósea (T score < -2 o una disminución > 4% anual de los valores de la DMO a nivel de la columna lumbar o pelvis), en cuyo caso está indicado iniciar tratamiento con bifosfonatos como para la pacientes de alto riesgo.

#### PACIENTES DE RIESGO BAJO

Son aquellas que tienen una DMO normal con T-score > -1. El riesgo de desarrollar osteoporosis luego de 5 años de tratamiento es muy bajo. Se debe aconsejar sobre cambios en hábitos de vida. No se recomienda seguimiento con DMO ni otras intervenciones.

#### Mujeres con menopausia precoz (< 45 años) debido a la quimioterapia o a la supresión de la función ovárica por uso de agonistas GnRH o ablación quirúrgica o radiante

Si la paciente previamente presentó una fractura osteoporótica debe recibir tratamiento con bifosfonatos independientemente de la DMO basal.

En caso contrario, la indicación de tratamiento y el

seguimiento dependerá de los valores de la DMO basal y de si reciben o no inhibidores de aromatasa, ya que en esta situación la pérdida de masa ósea es más rápida.

Se recomienda realizar una DMO de columna lumbar o pelvis en los primeros 3 meses de comenzar un tratamiento que produce una supresión de la función ovárica o hasta 12 meses luego de presentar una amenorrea pos-quimioterapia.

Para las pacientes que **no reciben inhibidores de aromatasa** se pueden establecer tres grupos de riesgo basado en la DMO inicial que son los mismos que los definidos anteriormente para las mujeres posmenopáusicas con iguales recomendaciones de tratamiento y seguimiento.

Las pacientes que **reciben inhibidores de aromatasa** se catalogan como de alto riesgo o riesgo intermedio, no existiendo grupo de riesgo bajo.

1. *Pacientes de riesgo alto*: son aquellas que presentan un T-score < -1. Iniciar tratamiento con bifosfonatos, calcio y vitamina D.
2. *Pacientes de riesgo intermedio*: son aquellas que presentan un T-score > -1. Iniciar tratamiento con calcio, vitamina D y realizar el seguimiento con una DMO a los 24 meses para descartar una reducción significativa de la masa ósea (T-score < -2 o una pérdida > 4% anual en columna lumbar o pelvis) que implica el inicio de bifosfonatos, como en las pacientes de riesgo alto.

#### ¿QUÉ PACIENTES TRATADAS POR CÁNCER DE MAMA NO REQUIEREN NINGÚN CONTROL ESPECÍFICO NI TRATAMIENTO?

- Mujeres que continúan menstruando luego de un tratamiento por cáncer de mama en estadios precoces.
- Mujeres posmenopáusicas mayores a 45 años que no reciben hormonoterapia o que reciben tamoxifeno.

#### Prevención y tratamiento de la osteoporosis en pacientes que reciben hormonoterapia de privación androgénica por cáncer de próstata

La terapia de privación androgénica (TDA) para el cáncer de próstata se asocia a una pérdida ósea progresiva y a un incremento en el riesgo de fracturas, mayor a la provocada por el proceso de envejecimiento y deficiencia de vitamina D y calcio presente en estos pacientes. Existe una pérdida de masa ósea en los hombres a partir de la mediana edad de aproximadamente

1% en forma anual, que puede incrementarse hasta el 10 % en el primer año de tratamiento. La utilización de TDA por largos períodos ha demostrado además incrementar el riesgo de fractura.

Es necesario informar a los pacientes acerca de cuáles son las medidas para evitar esta complicación, incluyendo cambios en el estilo de vida, tales como el abandono del tabaquismo y alcoholismo y realización de ejercicio.

En relación al tratamiento con bifosfonatos, tanto los administrados por v.o. como por vía i.v. han demostrado eficacia en la prevención de pérdida ósea relacionada con la TDA.

El etidronato v.o. fue uno de los primeros en ser utilizado en estudios clínicos demostrando reducir la pérdida de la masa ósea, sin prevenir completamente su pérdida.<sup>(28)</sup>

Posteriormente fue sustituido por otros bifosfonatos más potentes como el alendronato v.o. En el estudio de Greenspan et al.<sup>(30)</sup> se demostró que un año de tratamiento con alendronato produce un aumento significativo de la masa ósea en columna y pelvis vs. placebo y también un aumento significativo de la masa ósea con respecto a los niveles basales. El tratamiento por dos años con alendronato aporta beneficio adicional.<sup>(31)</sup>

Si bien los estudios con pamidronato i.v. demuestran que pueden prevenir la pérdida de masa ósea asociada a la TDA, aún no hay demostración de que pueda incrementar la masa ósea cuando los niveles basales son bajos.<sup>(32,33)</sup>

El ácido zoledrónico i.v. cada 3 meses ha demostrado en forma consistente en estudios randomizados prevenir la pérdida e incrementar la masa ósea por encima de los niveles basales.<sup>(34-36)</sup>

El algoritmo sugerido por Diamond et al.<sup>(37)</sup> para el manejo y monitoreo de la pérdida de masa ósea asociada a la TDA es el siguiente:

1. Realizar una DMO ósea basal.
2. Si el T-score es  $\leq -2$  o si ha presentado fracturas previas administrar algunos de los bifosfonatos mencionados v.o. o i.v.
3. Si los niveles de T score son entre  $-1$  y  $-2$  repetir la DMO a los 6-12 meses.
4. Si el T-score es  $> -1$  repetirla a los 2 años para decidir o no el inicio de los bifosfonatos.

En todos los casos hacer recomendaciones sobre cambios en estilos de vida e indicar calcio y vitamina D.

## Bibliografía

1. Hortobagoy GN et al. Efficacy of pamidronate in reducing skeletal complications in patients with breast cancer and lytic bone metastases. *J Clin Oncol.*1998;16(6):2038
2. Theriault RL et al. Pamidronate reduces skeletal morbidity in women with advanced breast cancer and lytic bone lesions: a randomized, placebo controlled trial. *J Clin Oncol.* 1999;17(3):846.
3. Hortobagoy G.N. et al. Efficacy of pamidronate in reducing skeletal complications in patients with breast cancer and lytic bone metastases. *N Engl J Med.* 1996; 335(24):1785
4. Lipton A et al. Pamidronate prevents skeletal complications and is effective palliative treatment in women with breast carcinoma and osteolytic bone metastases: long term follow-up of two randomized, placebo-controlled trials. *Cancer.* 2000;88(5):1082.
5. Kohno N et al. Zoledronic acid significantly reduces skeletal complications compared with placebo in Japanese women with bone metastases from breast cancer: a randomized, placebo-controlled trial. *J Clin Oncol.* 2005;11(7):841.
6. Rosen LS et al. Zoledronic acid versus pamidronate in the treatment of skeletal metastases in patients with breast cancer or osteolytic lesions of multiple myeloma: a phase III, double-blind, comparative trial. *Cancer J.* 2001;7(5):377.
7. Rosen LS et al. Long term efficacy and safety of zoledronic acid compared with pamidronate for the treatment of bone metastases in breast carcinoma patients with at least one osteolytic lesion. *Cancer.* 2003;98(8):1735.
8. Rosen LS et al. Zoledronic acid is superior to pamidronate for the treatment of bone metastases in breast carcinoma with at least one osteolytic lesion. *Cancer.* 2004;100(1):36
9. NCCN practice guidelines in oncology. Breast Cancer 2010. [http://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/PDF/breast.pdf](http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/PDF/breast.pdf)
10. Hilner BE et al. American Society of Clinical Oncology 2003 update on the role of bisphosphonates and bone health issues in women with breast cancer. *J Clin Oncol.* 2003;21(21):4042.
11. Pavlakis N et al. Bisphosphonates for breast cancer. The Cochrane Collaboration. 2008. Published by John Wiley & Sons, Ltd
12. Body JJ et al. Intravenous ibandronate reduces the incidence of skeletal complications in patients with breast cancer and bone metastases. *Ann Oncol.* 2003;14(9):1399.
13. Body JJ et al. Oral ibandronate reduces the risk of skeletal complications in breast cancer patients with metastatic bone disease: results from two randomized, placebo-controlled phase III studies. *Br J Cancer.* 2004;90(6):1133.
14. Paterson AH et al. Double-blind controlled trial of oral clodronate in patients with bone metastases from breast cancer. *J Clin Oncol.* 1993; 11(1):59.
15. Kristensen B et al. Oral clodronate in breast cancer patients with bone metastases: a randomized study. *J Intern Med.*1999;246(1):67.
16. Saad F et al. for Zoledronic Acid Prostate Cancer Study Group. A randomized, placebo-controlled trial of zoledronic acid in patients with hormone-refractory metastatic prostate carcinoma. *J Natl Cancer Inst.* 2004;94(19):1458.
17. Saad F et al. Combined analysis of two randomized multicenter, randomized, placebo-controlled studies of pamidronate disodium for the palliation of bone pain in men with metastatic prostate cancer. *J Natl Cancer Inst* 2004;96(11):879.

18. Small EJ et al. Combined analysis of two multicenter randomized, placebo-controlled studies of pamidronate disodium for the palliation of bone pain in men with metastatic prostate cancer. *J Clin Oncol.* 2003;21(23):4277.
19. Rosen LS et al. Zoledronic acid versus placebo in the treatment of skeletal metastases in patients with lung cancer and other solid tumors: a phase III, double-blind, placebo-controlled trial—the Zoledronic Acid Lung Cancer and Other Solid Tumors Study Group. *J Clin Oncol.* 2003;21(16):3150
20. Rosen LS et al. Long term efficacy and safety of zoledronic acid in the treatment of skeletal metastases in patients with non small cell lung carcinoma and other solid tumors: a randomized, phase III, double-blind, placebo-controlled trial. *Cancer.* 2004;100(12):2613.
21. Heras P et al. Ibandronate is effective in preventing skeletal events in patients with bone metastases from colorectal cancer. *Eur J Cancer Care.* 2007;17(2):213.
22. Piga A et al. A double blind randomized study of oral clodronate in the treatment of bone metastases from tumors poorly responsive to chemotherapy. *J Exp Clin Cancer Res.* 1998;17(2):213.
23. Redi DM et al. Guidance for the management of breast cancer treatment-induced bone loss: A consensus position statement from a UK Expert Group. *Cancer Treat Rev.* 2008; 34 Suppl 1:S3–18.
24. Van Poznak C et al. Prevention of aromatase inhibitor-induced bone loss using risedronate: the SABRE trial. *J Clin Oncol.* 2010;28(6):967.
25. Lester J et al. Prevention of Anastrozole-Induced Bone Loss with Monthly Oral Ibandronate during Adjuvant Aromatase Inhibitor Therapy for Breast Cancer. *Clin Cancer Res.* 2008; 14(19): 6336.
26. Gnant MF et al. Zoledronic acid prevents cancer treatment induced bone loss in premenopausal women receiving adjuvant endocrine therapy for hormone-responsive breast cancer: a report from the Austrian Breast and Colorectal Cancer Study Group. *J Clin Oncol.* 2007; 25: 820.
27. Brufsky A et al. Zoledronic acid inhibits adjuvant letrozole induced bone loss in postmenopausal women with early breast cancer. *J Clin Oncol.* 2007; 25: 829.
28. Bundred N et al. Zoledronic acid in the prevention of cancer treatment induced bone loss in postmenopausal women receiving letrozole as adjuvant therapy for early breast cancer. *Cancer.* 2008;112:1001.
29. Diamond T et al. The effect of combined androgen blockade on bone turnover and bone mineral densities in men treated for prostate carcinoma: longitudinal evaluation and response to intermittent cyclic etidronate therapy. *Cancer.* 1998;83:1561.
30. Greenspan SL et al. Effect of weekly oral alendronate on bone loss in men receiving androgen deprivation therapy for prostate cancer: a randomized trial. *Ann Intern Med.* 2007;146:416.
31. Greenspan SL et al. Skeletal health after continuation, withdrawal, or delay of alendronate in men with prostate cancer undergoing androgen-deprivation therapy. *J Clin Oncol.* 2008; 26(27): 4426.
32. Diamond T et al. The antiosteoporotic efficacy of intravenous pamidronate in men with prostate carcinoma receiving combined androgen blockade: a double blind, randomized, placebo-controlled crossover study. *Cancer.* 2002;92:144
33. Smith MR et al. Pamidronate to prevent bone loss during androgen-deprivation therapy for prostate cancer. *N Engl J Med.* 2001;345:948.
34. Smith MR et al. Randomized controlled trial of annual zoledronic acid to prevent bone loss in men receiving androgen deprivation therapy for non-metastatic prostate cancer. *J Urol.* 2003; 169: 2008
35. Polascik TJ et al. Open label trial evaluating the safety and efficacy of zoledronic acid in preventing bone loss in patients with hormone-sensitive prostate cancer and bone metastases. *Urology.* 2005; 66: 1054
36. Ryan CW et al. Zoledronic acid initiated during the first year of androgen deprivation therapy increases bone mineral density in patients with prostate cancer. *J Urol.* 2006; 176:972.
37. Diamond TH et al. Osteoporosis in men with prostate carcinoma receiving androgen deprivation therapy: recommendations for diagnosis and therapies. *Cancer.* 2004; 100: 892.

# Cáncer metastásico de primitivo desconocido

## A PROPÓSITO DE DOS CASOS CLÍNICOS

Dra. Laura Cawen, Dra. Adriana Córdoba

### RESUMEN

El pronóstico de los pacientes con cáncer metastásico de primitivo desconocido (CMPD), es malo, con sobrevividas de 5 a 10 meses, muriendo el 80% en el primer año. El reconocimiento de los subgrupos de tumores respondedores, o potencialmente respondedores es un gran desafío. Aproximadamente un 40%, corresponden a estos subgrupos.

El descubrimiento de nuevas drogas ha sido de utilidad en pacientes que no son quimiorespondedores específicos, logrando beneficios, con mejorías en las tasas de respuestas y sobrevividas. A pesar de estos avances, quedan grupos de pacientes con tumores insensibles a todo tipo de terapia oncoespecífica. En estos casos es fundamental un tratamiento sintomático, tratando de mejorar su calidad de vida. Se analizarán al final de este trabajo dos casos clínicos que se presentaron inicialmente bajo la forma cáncer metastásico de primitivo oculto, con una excelente respuesta al tratamiento quimioterápico instituido, a pesar de no lograr diagnosticar el primitivo en uno de los casos.

El cáncer metastásico de primitivo desconocido (CMPD) se define como una entidad constituida por un grupo heterogéneo de tumores histológicamente confirmados, que se caracterizan por manifestarse desde su inicio como enfermedad metastásica, en los cuales no se puede establecer el sitio de origen del tumor primitivo luego de una adecuada anamnesis y examen físico, exámenes complementarios básicos y microscopía óptica.<sup>(1)</sup>

La importancia de esta patología radica en su alta frecuencia en la práctica médica, con una incidencia que varía, según las estadísticas, entre 5 a 15% del total de los pacientes oncológicos. En Estados Unidos se estima actualmente una incidencia de 5% de todos los cánceres diagnosticados por año (80.000 a 90.000. pacientes por año).

Sólo se logra hacer diagnóstico del primitivo en un 20% de los pacientes en vida y en postmortem en las autopsias en un 30% a 80%.<sup>(2)</sup>

Dentro de este grupo heterogéneo de pacientes hay diversas formas de presentación clínica y distintos grupos histológicos, por lo que es necesario una minuciosa evaluación sistemática. Presenta una biología que difiere a la del primitivo conocido, siendo su origen, frecuencia y forma de diseminación atípica, con un patrón metastático más temprano, impredecible y con un comportamiento más agresivo.

Los tumores que más frecuentemente se presentan como CMPD son páncreas (22%) y pulmón (20%), siguiéndole en frecuencia riñón (5%), colon, próstata (3%) y ovario (2%).

Otros factores pronósticos, además de la identificación del primario, son: el tipo histológico, el patrón metastático y los rasgos individuales del paciente

En general tienen un mal pronóstico global dada la poca sensibilidad a los tratamientos oncológicos, con una mediana de sobrevivida de 5 a 10 meses y sólo un 20% está vivo al año.<sup>(3,4)</sup> A pesar de ello hay un 25%

de los pacientes que integra un subgrupo de mejor pronóstico, potencialmente curables o que pueden beneficiarse de un tratamiento específico, consiguiendo una aceptable calidad de vida y extensión de sobrevida.

Por estas razones, frente al diagnóstico presuntivo de CMPD nuestro objetivo primordial es:

1. Reconocer precozmente las formas tratables y potencialmente curables que se beneficiarían de un tratamiento específico<sup>(5,6)</sup>: tumor de células germinales, linfomas de Hodgkin y no Hodgkin y tumores trofoblásticos.
2. Identificar los potencialmente respondedores a un tratamiento específico como son el carcinoma de mama, ovario, próstata, pulmón a pequeñas células y neuroendocrinos.
3. Descartar los tumores que no se beneficiarían de un tratamiento específico, con el fin de no someter a los pacientes a procedimientos innecesarios, molestos y costosos, que no prolongan la sobrevida.

## Etiopatogenia

Tres hipótesis explicarían la presencia de CMPD:

1. Lesiones previamente resecaadas, no reconocidas como tumorales.
2. Cambios fenotípicos del tumor primario, como la regresión espontánea del primitivo, persistiendo los focos metastásicos, o tumores pequeños no advertidos por técnicas diagnósticas y con patrón de diseminación inhabitual.
3. Transformación neoplásica de restos embrionarios que no completaron la emigración, por ejemplo de las células germinales y las epidermoides cervicales.

El análisis del cariotipo de las células metastásicas, ha encontrado múltiples anomalías cromosómicas, así como la sobreexpresión de p53, bcl-2, Cmyc, Ras y Her-2-neu en algunas líneas celulares, y expresión del factor de crecimiento endotelial y del factor de crecimiento epitelial, con implicancias diagnósticas y terapéuticas.

## Presentaciones clínicas más frecuentes

Se presenta con mayor frecuencia en la quinta década de la vida y en el sexo masculino. La presentación clínica está directamente relacionada con los síntomas y signos que generan las metástasis según su localización. Un 60% de los pacientes tiene dos o más lugares afectados al diagnóstico. Los sitios más comúnmente afectados son: ganglios linfáticos (14-37%), pulmón y pleura (18-27%), hígado (9-37%), hueso (6-26%), sis-

tema nervioso central (6-17%), piel (fundamentalmente por la presencia de nódulos subcutáneos) (1-9%) y el resto de los casos (1-10%) está representado por otras localizaciones, dentro de las cuales se destaca el compromiso seroso peritoneal.

La repercusión general es un síntoma común y puede, en algunos tumores, acompañarse de síndrome febril prolongado.

**Compromiso ganglionar:** nos interesa conocer la topografía, si es único o múltiple, superficiales y/o profundos y si se acompaña de esplenomegalia y/o hepatomegalia, para orientarnos en el primitivo.

El compromiso ganglionar único a nivel cervical alto suele corresponder a tumores de la esfera otorrinolaringológica y menos frecuentemente a un linfoma.

Otras localizaciones también son características de primitivos determinados.

**Compromiso pulmonar:** frente a 1) un nódulo único planteamos: pulmón, páncreas, colorectal, riñón; 2) nódulos múltiples: riñón, melanoma, sarcoma, tumores germinales, mama, gastrointestinales, páncreas y pulmón; 3) una imagen de linfangitis pulmonar: mama o pulmón.

**Compromiso pleural:** pulmón, mama y ovario.

**Compromiso óseo:** se sitúa entre la primera o tercera localización en frecuencia. Se presentan como: 1) lesión blástica: próstata, ovario, carcinoides, tiroides y linfoma de Hodgkin; 2) lesiones mixtas: mama; 3) lesiones líticas: mieloma múltiple, riñón, melanoma, tiroides y pulmón. Todas estas lesiones se pueden presentar como únicas o múltiples

**Compromiso hepático:** digestivo, mama, pulmón, riñón, melanoma, próstata y ovario. Generalmente se presenta como compromiso hepático múltiple, con hepatomegalia dolorosa y pérdida de peso.

**Compromiso encefálico:** frecuentemente es secundario a tumores de pulmón, mama, melanoma, riñón, colorectal. En pacientes con VIH es obligatorio descartar linfoma y toxoplasmosis.

**Compromiso de otras serosas:**

1. *Peritoneal:* bajo la forma de ascitis; en el sexo femenino, los primitivos más frecuente son ovario, endometrio y cervix. Se deberá tener en cuenta el tumor primitivo peritoneal análogo al cistoadenocarcinoma seroso de ovario, de igual evolución y terapéutica. Ambos tumores también se acompañan de compromiso pleural.<sup>(7)</sup> En el sexo masculino el primitivo de mayor frecuencia es de origen digestivo.
2. *Pericardio:* en general se asocia al compromiso de otras serosas, siendo los primitivos, pulmonar y mama los más frecuentes.

**Compromiso cutáneo:** los nódulos subcutáneos son una forma relativamente poco común de manifestación inicial de un cáncer, con una incidencia de 0.1% a 10%. Los primitivos más probables son pulmón y riñón, así como próstata y mama. En la mujer el primitivo más frecuente es el cáncer de mama, pudiendo ser consecuencia de una extensión directa o de una diseminación linfática o hematogena.<sup>(8)</sup>

Los nódulos umbilicales obedecen a un carcinoma intraabdominal: gástrico, colon, apéndice, vejiga, ovario y útero.

## Diagnóstico

Se debe hacer diagnóstico del primitivo y de la extensión lesional, valorando la presencia de otras metástasis concomitantes.

El primer paso será realizar una anamnesis adecuada en busca de antecedentes familiares oncológicos, neoplasias previas, hábitos vinculados al aumento del riesgo de contraer cáncer (tabaquismo, alimentación y exposiciones laborales), antecedentes genito-obstétricos y grado de actividad física del paciente. Se realizará un examen físico riguroso, con especial evaluación del estado nutricional, piel y mucosas, linfoganglionar, tiroides, tórax, mamas, abdomen, neurológico, dolores óseos exquisitos, así como en el hombre examen testicular y tacto rectal y en la mujer rectovaginal.

Se pedirá exámenes complementarios inicial: hemograma, funcional y enzimograma hepático, tendiente a despistar un compromiso hematológico y hepático (el aumento de las transaminasas se ve en etapas avanzadas con extenso compromiso tumoral hepático), valoración del medio interno, que puede estar afectado por la enfermedad tumoral y con vista al tratamiento: función renal, ionograma con calcemia, glicemia y examen de orina.

Es fundamental obtener la biopsia de las lesiones metastásicas, porque orientará en la búsqueda del primitivo y con vistas al tratamiento, lo cual requiere una correcta coordinación entre el clínico actuante, el cirujano, el patólogo y eventualmente el imagenólogo.

La biopsia quirúrgica es la técnica preferida, siendo la punción con aguja fina (PAFF) muy usual por su rapidez, pero puede resultar insuficiente y limitar la realización de técnicas inmunohistológicas especiales.

El estudio de la biopsia incluye histología, técnicas de inmunohistoquímica (IHQ) y receptores hormonales (RH). Se realizará, de ser necesario, microscopía electrónica (ME) y estudios citogenéticos.

## Estudio anatomopatológico convencional

El estudio histológico con microscopio óptico y técnicas de tinción convencionales brindan la naturaleza del proceso, el tipo histológico y si se trata de una metástasis o un primitivo.

Así se tendrán cuatro grupos histológicos de primario desconocido<sup>(9)</sup>:

1. Adenocarcinomas bien y moderadamente diferenciados.
2. Carcinomas y adenocarcinomas indiferenciados.
3. Carcinomas escamosos.
4. Neoplasias pobremente diferenciadas.

Los **adenocarcinomas** bien y moderadamente diferenciados representan el 60% de los CMPD. Se caracterizan por ser diagnosticados en etapas tardías, con varias localizaciones metastásicas. Comúnmente se ven comprometidos ganglios linfáticos, hígado, pulmón y hueso. El primario más frecuente es pulmón y páncreas; le siguen en frecuencia estómago, colon e hígado y por último mama, próstata, ovario, tiroides y endometrio.<sup>(11)</sup> Se caracterizan por presentar en la histología formaciones con estructura glandular. Algunas características son típicas de determinados tumores, como por ejemplo la presencia de papilas que son características del cáncer de ovario y las células en anillo de sello del cáncer gástrico. Este grupo presenta mal pronóstico, si bien existen subgrupos de pronóstico favorable, candidatos a terapias específicas, con razonable beneficio clínico y mejoría en la sobrevida.

Los **carcinomas indiferenciados** representan el 30% de los pacientes; de ellos un tercio corresponde a adenocarcinoma y el resto a linfomas, sarcomas, tumor de células germinales, timomas y melanomas.

Destacamos la presencia de un subgrupo de buen pronóstico: pacientes jóvenes, con historia de rápida progresión y crecimiento tumoral, con compromiso a nivel de los ganglios linfáticos, mediastino y retroperitoneo y siendo muy respondedores a la terapia específica (linfomas, tumor de células germinales).

Es de gran ayuda diagnóstica el estudio IHQ y ocasionalmente la microscopía electrónica (ME) y el estudio genético.<sup>(12,13)</sup>

Los **carcinomas escamosos** representan el 5% de todos los pacientes.

La topografía más frecuente es a nivel de los ganglios cervicales altos. Se observa en pacientes en edad media, con hábito tabáquico y alcohólico, cuyo primitivo está topografiado a nivel otorrinolaringológico, siendo obligatorio un riguroso examen del mismo y biopsia de zonas sospechosas. Son altamente tratables, por lo que es muy importante su diagnóstico.

En el caso de ganglios cervicales bajos y supraclaviculares, hay que pensar en un probable primitivo pul-

monar y ante adenopatías inguinales, por frecuencia, un primitivo en la zona genital o anorrectal, debiendo realizar un correcto examen de dichas regiones y biopsia de lesiones sospechosas. Un 50% de los casos se presenta como carcinoma pobremente diferenciado.

**Carcinoma escamoso en otras topografías ganglionares:** generalmente corresponden a metástasis de primitivo oculto pulmonar, más raro a esófago, cuello, ano y piel.

Las **neoplasias pobremente diferenciadas** representan el 5%; son aquellas cuya metástasis tiene una histología convincente de cáncer pero no diferencia su categoría.

En esta entidad se encuentran subgrupos de tumores respondedores, por lo que es necesario un preciso diagnóstico. Son tumores inclasificables por microscopio óptico, por lo que son necesarias la IHQ, microscopio electrónico y estudio genético. En pocos casos se logra el diagnóstico definitivo. En varias series se ha reportado una incidencia de linfomas de 35% a 65%<sup>(14,15)</sup>, siendo el LNH el más frecuente. Melanomas y sarcomas representan menos del 15% y el resto corresponde a carcinomas.

Los **carcinomas neuroendocrinos**, como primitivo desconocido, tienen una incidencia poco conocida, pero se estima en 4000 pacientes al año en Estados Unidos.<sup>(1)</sup> Se reconocen varios subtipos, muchos de ellos con alta probabilidad de ser tratables: los bien diferenciados o de bajo grado, son biológicamente indolentes y ocasionalmente se presentan como metástasis hepáticas u óseas. Se asocian con síndromes de secreción inadecuada de sustancias bioactivas (síndrome carcinoide, síndrome glucagonoma, síndrome de Zollinger). Se debe buscar el primitivo a nivel de intestino delgado, recto, páncreas o bronquios.

Los **carcinomas de células pequeñas** en pacientes con antecedentes de fumador, usualmente corresponden a primitivo pulmonar.

Los pobremente diferenciados (10%) presentan algunos elementos histológicos de sospecha de neuroendocrino pero con un comportamiento agresivo, siendo en algunos casos diagnosticados como carcinomas pobremente diferenciados y luego de técnicas de IHQ, o microscopio electrónico, se definen como neuroendocrinos.

### Estudio anatomopatológico especial

#### Inmunohistoquímica (IHQ)

Se recomienda un panel de IHQ básico que diferencie grandes estirpes celulares, como tumores epiteliales o linfoides, y luego efectuar otros para precisar mejor

el diagnóstico. Reconoce los filamentos intermedios y otros péptidos estructurales producidos por las células neoplásicas, lo que permite relacionar determinados marcadores celulares con diferentes estirpes tumorales.

**Panel de inmunohistoquímica básico:** Pan CK (citoqueratinas), vimentina, LCA (CD45) antígeno común leucocitario, HMB-45 (antígeno neuroectodérmico asociado a melanoma).

### Baterías especiales según el diagnóstico anatomopatológico previo (cuadro 1)

#### CUADRO 1.

Tinciones de inmunoperoxidasas.

Correlación con el tipo de neoplasia.

| Tipo de neoplasia           | Tinciones de inmunoperoxidasas   |
|-----------------------------|--|
| <b>Carcinoma</b>            | antígeno de membrana epitelial, EMA +/-citoqueratinas+ACL(CD45)-S100-/vimentina-         |
| <b>Linfoma</b>              | ACL(CD45)+, raras veces falsos negativos EMA, a veces +                                  |
| <b>Sarcomas:</b>            |  |
| Mesenquimal                 | vimentina +, EMA y citoqueratinas-   |
| Rabdomiosarcoma             | desmina +  |
| Angiosarcoma                | factor VIII+   |
| Melanoma                    | S100+, HMB45+, vimentina+, NSE+, sinaptofisina-, EMA y citoqueratinas                    |
| Tumor neuroendocrino        | enolasa neuronal específica (NSE)+, cromogranina+, sinaptofisina+, EMA y citoqueratinas+ |
| Tumor de células germinales | HCG+, AFP+, fosfatasa alcalina leucocitaria FAP+, EMA y citoqueratinas +                 |
| Adenocarcinoma de próstata  | PSA+, EMA y citoqueratinas+  |
| Adenocarcinoma de mama      | RE y RP+.  |
| <b>Cáncer de tiroides:</b>  |  |
| Folicular                   | tiroglobulina+   |
| Medular                     | calcitonina+   |

- Adenocarcinoma bien y moderadamente diferenciado: tiroglobulina, PSA (antígeno prostático específico), calcitonina, RH (receptores hormonales) estrógeno y RH progesterona.
- Carcinoma y adenocarcinoma pobremente diferenciado y carcinoma escamoso: Pan T y Pan B, cromogranina A, actina, AFP (alfabeta-proteína) y BHCG (beta gonadotropina coriónica humana), CEA (antígeno carcinoembrionario), calcitonina, CD30, CK8 y CK1/10. Estos dos últimos marcadores pueden diferenciar los adenocarcinomas de

los otros subgrupos que tienen tratamiento específico (carcinoma escamoso, carcinomas neuroendocrinos, tumores germinales).

- Tumor neuroendocrino: Pan T y Pan B, cromogranina A, neurofilamentos, ENE (enolasa neuronal específica), actina, desmina.

Los tumores indiferenciados se pueden discriminar entre epiteliales anaplásicos y linfomas, sarcomas, tumores neuroendocrinos y melanomas.<sup>(16)</sup>

Los epiteliales indiferenciados orientan hacia adenocarcinomas, epidermoides o células pequeñas.<sup>(17,18)</sup>

La utilización de IHQ como arma diagnóstica debe ser un procedimiento racional que obedezca al esclarecimiento del diagnóstico diferencial, teniendo siempre en cuenta los aspectos clínicos.

Aunque son pocos, existen marcadores tumorales que orientan al órgano de origen, como el caso de receptores hormonales (RH) de estrógeno y progesterona, proteína 15 o Her2-neu, para el cáncer de mama, PSA para el cáncer de próstata<sup>(19,20)</sup>, el CD 117 o c-Kit para sarcomas del tracto gastrointestinal, CD30 para tumores germinales, entre otros.<sup>(21,22)</sup>

El empleo indiscriminado de marcadores tumorales no es aconsejable porque no tienen sensibilidad ni especificidad absoluta.<sup>(23,24)</sup> A pesar de ello, algunos marcadores tienen valor para orientar, en caso de sospecha diagnóstica:

**PSA:** en caso de pacientes portadores de adenocarcinoma indiferenciado metastásico.

**CA125:** en pacientes con ascitis carcinomatosa.

**CA15-3:** en pacientes con compromiso gangliar axilar, metástasis óseas, pulmonares, hepática y/o encefálica.

**AFP y BHCG:** en pacientes de sexo masculino, con afectación mediastinal, pulmonar, retroperitoneal, orientándonos a tumores germinales.

**AFP:** en pacientes con lesiones hepáticas no diseminadas o únicas, pensar en hepatocarcinoma.

**ENE (enolasa neuronal específica):** ante la sospecha de tumores neuroendocrinos o tumores oat-cel.

**CA19-9:** se encuentra generalmente elevado en cáncer de páncreas, así como en otros tumores digestivos.

**CEA (antígeno carcinoembrionario):** es poco específico, pero puede orientar en caso de sospecha clínica de cáncer de colon, así como tiene gran valor evolutivo para evaluar respuesta terapéutica.

**Proteína S100:** en caso de dudas diagnósticas en pacientes con melanoma.

**PEF** con inmunoelectroforesis: la presencia de

un pico monoclonal es muy sugestivo de linfoma.

### Microscopio electrónico

Suele emplearse cuando los estudios convencionales e IHQ son negativos, equívocos o insuficientes, porque muchos de los tumores indiferenciados pierden la mayor parte de sus características ultraestructurales. Es una técnica de alta complejidad y costo. Entre sus aportes permiten diagnosticar tumores neuroendocrinos (granulomas neurosecretorios), melanomas (premelanosomas), adenocarcinomas (microvellosidades), carcinomas escamosos (desmosomas), entre otros.

### Biología y genética molecular

Permiten reconocer alteraciones específicas de ciertos tumores, sobre todo los de la esfera hematológica. En tumores de origen epitelial su utilidad es limitada, reconociéndose muchas alteraciones genéticas pero poco específicas, por lo que no permiten conocer el origen de la neoplasia.

Puede tener valor pronóstico dado que algunos tumores que expresan fuertemente p53 y bcl-2, pueden responder mejor a la quimioterapia con esquemas que incluyan platinos.

### Estudios complementarios para valoración de topografía del primitivo y extensión lesional

Siempre hay que guiarse con un criterio clínico, tomando en cuenta la relación costo-beneficio, procurando no realizar estudios innecesarios que pueden ser cruentos y costosos y que no aportan ni al diagnóstico ni al tratamiento. La búsqueda del primitivo y su extensión lesional debe ser racionalizada según la sospecha del primitivo y los hallazgos clínicos.

Con este criterio los exámenes más frecuentemente pedidos son: radiografía de tórax (RxTx) y/o TC (tomografía computadorizada) de tórax, TC abdomen y pelvis; la ecografía es de menor sensibilidad que la TC para tumores de páncreas y renales, pero puede pedirse inicialmente como guía, previo a la TC.

En caso de sospecha de cáncer de ovario se puede complementar con ecografía transvaginal.

Ecografía prostática, seguida de biopsia, en caso de neoplasma de próstata.

TC de cuello, estudios endoscópicos y eventual RM (resonancia magnética), está indicada en casos adenopatías cervicales.

Mamografía bilateral: colabora con la detección de primitivo mamario que clínicamente ha pasado desapercibido, pero un resultado normal no lo descarta. Ecografía mamaria: sobre todo en mujeres menores de 35 años.

RM mamaria es un estudio complementario cuando la mamografía es normal; se puede realizar cuando existe alta sospecha diagnóstica de carcinoma de mama oculto.

Estudios endoscópicos digestivos: no se piden de rutina, salvo que exista sospecha.

Fibrobroncoscopia con biopsia, en caso de sospecha de tumor de pulmón.

TC encefálica y eventual RM, cuando existe sintomatología a dicho nivel.

Centellograma óseo: su indicación es para valorar la extensión metastásica ósea. Ante la existencia de lesiones con riesgo de fractura o de compresión medular, la radiografía ósea y TC de columna orientan a topografiar la lesión y guían en caso de biopsiarla.

Tomografía por emisión de positrones (PET) con F18-fluoro-2-deoxi-D-glucosa, está indicada en algunos tumores para detectar el primitivo y la extensión lesional, por ejemplo tumores de cabeza y cuello.<sup>(25,26)</sup> Se ha detectado el primitivo en aproximadamente un 30% (con un rango de 20 a 60%), por lo que sería una indicación en los casos en que las otras técnicas diagnósticas realizadas previamente no fueran concluyentes en la búsqueda del primitivo y de metástasis.

## Tratamiento

Los CMPD están conformados por un grupo heterogéneo de tumores, lo que determina que a pesar de existir subgrupos que tienen un tratamiento específico y buen pronóstico, la mayoría de las formas de presentación son entidades de peor pronóstico, poco o nada respondedoras a un tratamiento oncológico específico.

En los pacientes en los que no hay noción de primitivo y no se cuenta con diagnóstico anatomopatológico específico, se podrá realizar tratamiento de quimioterapia "de amplio espectro", por lo que es prioritario identificar las entidades que presentan un tratamiento específico, con buen pronóstico.

Se deberá asociar ciertos tipos histológicos con determinadas formas de presentación, como son: pacientes jóvenes, con compromiso tumoral predominantemente de la línea media, con adenopatías mediastinales y retroperitoneales (síndrome de tumor germinal extragonadal), potencialmente curable o pacientes con adenopatías superficiales y profundas, con

histología e IHQ compatible con linfoma, que tienen un tratamiento de quimioterapia altamente curable, con importantes respuestas completas (RC).

Por otro lado, existen algunas situaciones en las que la integración de la clínica con la histología orienta a un posible primitivo, permaneciendo éste oculto, cuyo plan terapéutico y expectativa de vida es semejante al tumor primario, con altas probabilidades de respuesta y eventual curación, en algunos casos.

Son potencialmente curables los linfomas, tumores germinales, situaciones especiales (algunos carcinomas y adenocarcinomas pobremente diferenciados, carcinomas escamosos con adenopatías cervicales o inguinales, adenocarcinoma en mujer con adenopatías axilares y eventualmente adenocarcinoma en mujer con carcinomatosis peritoneal) y potencialmente respondedores: cáncer de mama, ovario, próstata, vejiga, tiroides, mieloma, tumor de Wilms, neuroblastoma, sarcoma de Swing, osteosarcoma. Otro subgrupo a considerar son los carcinomas de células pequeñas, o tumor neuroendocrino, que pueden presentar alta sensibilidad a los tratamientos de quimioterapia basados en cisplatino.

Tumores poco o nada respondedores: melanoma, cáncer renal, adenocarcinomas (excepto cáncer de mama, ovario y próstata), la mayoría de los carcinomas escamosos (salvo las situaciones especiales que son curables) y sarcomas de partes blandas (excepto GIST c-kit+).

Tienen un relativo mejor pronóstico los subgrupos con carcinoma escamoso, neoplasma pobremente diferenciado y carcinoma neuroendocrino y aquellos con un único sitio metastásico.

Algunos carcinomas pobremente diferenciados son tumores quimiorrespondedores, con RC importantes y sobrevida (SV) a largo plazo documentada. Sin embargo, a pesar de los esfuerzos de alcanzar un tratamiento oncoespecífico el grupo más extenso está compuesto por adenocarcinoma bien diferenciado, que son en su mayoría tumores quimiorresistentes, sin RC importantes y SV breve. A pesar de ello, se han reconocido subgrupos favorables que responderían a una quimioterapia específica con mejor pronóstico que el grupo en general.

Aproximadamente el 90% de los pacientes con adenocarcinoma bien y moderadamente diferenciados y el 80% de los pacientes con carcinoma pobremente diferenciados, no está incluido en los subgrupos de pronóstico favorable, quimiorrespondedores.

En estos pacientes se han implementado planes de quimioterapia con combinación de nuevas drogas que incluyen taxanos, gemcitabine, vinorelbine, irinotecan y topotecan.<sup>(27-31)</sup>

CUADRO 2.

|  | Estudio 1 <sup>152</sup>            | Estudio 2 <sup>154</sup> | Estudio 3 <sup>154</sup> | Estudio 4 <sup>155</sup>              | Estudio 5 <sup>156</sup>  | Total     |
|--|-------------------------------------|--------------------------|--------------------------|---------------------------------------|---|-----------|
| Características                                      | Paclitaxel, Carboplatino, Etopósido | Docetaxel, Cisplatino    | Docetaxel, Carboplatino  | Paclitaxel, Carboplatino, Gemcitabina | Paclitaxel, Carboplatino, Etopósido, seguido de Gemcitabina, Irinotecan |           |
| Pacientes  | 71                                  | 26                       | 47                       | 120                                   | 132   | 396       |
| Edad Media   | 72                                  | 60                       | 56                       | 58                                    | 59  | 62        |
| Rango  | 31-82                               | 34-74                    | 23-76                    | 21-85                                 | 29-83   | 21-85     |
| Hombres/mujeres                                      | 35/36                               | 13/13                    | 25/22                    | 64/56                                 | 67/65   | 203/193   |
| <b>Histología</b>                                    |                                     |                          |                          |                                       |   |           |
| Adenocarcinoma (bien diferenciado)                   | 34 (48%)                            | 13 (50%)                 | 18 (38%)                 | 63 (53%)                              | 59 (44%)  | 187 (47%) |
| PDC or PDA   | 30 (42%)                            | 11 (43%)                 | 28 (60%)                 | 56 (46%)                              | 72 (55%)  | 197 (50%) |
| Carcinoma neuroendocrino (pobremamente diferenciado) | 6 (9%)                              | 2 (7%)                   | 0 (0%)                   | 0 (0%)                                | 0 (0%)  | 8 (2%)    |
| Carcinoma escamoso                                   | 1 (1%)                              | 0 (0%)                   | 1 (2%)                   | 1 (1%)                                | 1 (1%)  | 4 (1%)    |
| <b>ECOG performance status</b>                       |                                     |                          |                          |                                       |   |           |
| 0  | 9 (13%)                             | 10 (38%)                 | 9 (19%)                  | 27 (27%)                              | 24 (18%)  | 79 (20%)  |
| 1  | 50 (70%)                            | 10 (38%)                 | 26 (55%)                 | 77 (64%)                              | 97 (73%)  | 260 (66%) |
| 2  | 12 (17%)                            | 6 (24%)                  | 12 (26%)                 | 16 (14%)                              | 11 (9%)   | 57 (14%)  |
| <b>Número de órganos involucrados</b>                |                                     |                          |                          |                                       |   |           |
| 1  | 28 (39%)                            | 7 (27%)                  | 15 (32%)                 | 42 (35%)                              | 41 (31%)  | 133 (34%) |
| 2 o más  | 43 (61%)                            | 19 (73%)                 | 32 (68%)                 | 78 (65%)                              | 91 (69%)  | 263 (66%) |

Desde 1995 *The Minnie Pearl Cancer Research Network* ha completado cinco estudios retrospectivos de pacientes comparando paclitaxel, docetaxel, gemcitabina e irinotecan, como primera línea en 396 pacientes con primitivo desconocido, portadores de carcinoma indiferenciado y de tumores pertenecientes a subgrupos no favorables, no quimiosensibles. Se ha obtenido 30% de respuesta, de ellas el 94% era respuesta parcial (RP) y 6% respuesta completa (RC), con mínimo de seguimiento de 1 año y como máximo 8 años, obteniendo una supervivencia media de 9 meses. La SV al 1<sup>o</sup>, 3<sup>o</sup> y 8<sup>o</sup> año fue del 38%, 19%, 8%, respectivamente; SV media libre de progresión de 5 meses y SV libre de progresión al 1<sup>er</sup>, 2<sup>do</sup>, 3<sup>er</sup>, 5<sup>to</sup> y 8<sup>vo</sup> año de 17%, 7%, 5%, 4% y 4%, respectivamente. La toxicidad estuvo relacionada con mielosupresión y un total de 2% de muertes estuvo relacionada con el tratamiento.

No hubo diferencia de SV en adenocarcinoma versus carcinoma pobremente diferenciado, teniendo las mujeres mayor respuesta que los varones; los pacientes con *performance status* entre 0 y 1 tienen SV más prolongada que los pacientes con PS de 2. (Cuadro 2).

En la serie de Hainsworth de 1977, con esquema con paclitaxel en 53 pacientes, se consiguió respuestas de 47%, con SV media de 13.4 meses.<sup>(34)</sup>

Posteriormente, otros ensayos fase II con taxanos en combinación con cisplatino o carboplatino mostraron SV a los 2 años de 20% a 30% en adenocarcinomas bien y moderadamente diferenciados, así como en adenocarcinomas y carcinomas pobremente diferenciados,<sup>(32,33)</sup> siendo actualmente uno de los esquemas más empleados el que combina paclitaxel y carboplatino con o sin etopósido.

De todas maneras, en algunos pacientes con tumor diseminado existiría un dudoso beneficio con el tratamiento. Hay autores que sugieren tratar sólo a los pacientes jóvenes y/o con buen *performans status*.

En pacientes con mal *performance status* la realización exclusiva de tratamiento sintomático, con el objetivo de preservar la calidad de vida, deberá discutirse previamente con el paciente y la familia.

### Situaciones especiales

**Adenocarcinoma en mujer con carcinomatosis peritoneal:** la afectación difusa peritoneal es típica del adenocarcinoma de ovario, sin poder descartar tumores de la esfera gastrointestinal. Si no se detecta el primitivo es necesario una laparoscopia y/o laparotomía exploradora, obteniendo material his-

tológico y valoración intraabdominal, realizando posteriormente, de tener una histología compatible y aún en el caso de no identificar el primitivo, un tratamiento acorde con cáncer de ovario estadio III, con la consiguiente citorreducción y quimioterapia en base a carboplatino-paclitaxel, con tasas de respuesta de 20% a 25% y SV media de 18 meses, incluso respuestas completas.<sup>(35,36)</sup>

**Adenocarcinomas en metástasis en ganglios axilares en mujeres:** en estos casos debe sospecharse un cáncer de mama ipsilateral y de no detectarse otras metástasis se tratará como cáncer de mama estadio II, potencialmente curable, realizándose mastectomía radical modificada con vaciamiento axilar, seguido de radioterapia mamaria y axilar<sup>(37)</sup> y quimioterapia más/menos hormonoterapia, según el *status* hormonal. En caso de presentar otros sitios con metástasis se tratará como cáncer de mama estadio IV, iniciándose tratamiento con quimioterapia y/u hormonoterapia.

**Metástasis de adenocarcinoma en hombre:** de todos los adenocarcinomas en el hombre, el que presenta mayores respuestas es el prostático. La asociación con metástasis óseas osteoblásticas es altamente sospechoso de este diagnóstico, aconsejándose bloqueo hormonal, aún con exploración prostática y PSA normal. Excluido este diagnóstico se tendrá en cuenta los órganos afectados y el terreno, eligiéndose los tratamientos con mejores resultados para los primitivos más probables: pulmón, páncreas y aparato digestivo.<sup>(38)</sup>

**Carcinoma pobremente diferenciado con sospecha de tumor germinal extragonadal:** se tratarán como si tuviera un tumor de células germinales extragonadal no seminomatoso, con pautas de quimioterapia basados en cisplatino.<sup>(39)</sup>

**Carcinoma epidermoide con metástasis ganglionares:** en el caso de adenopatías cervicales altas, en varones de edad avanzada y hábitos de riesgo, se sospechará neoplasia otorrinolaringológica. Incluso, de no confirmar el primitivo, de igual forma se realizará vaciamiento ganglionar seguido de radioterapia concurrente con cisplatino, pudiéndose lograr buenas respuestas y sobrevidas prolongadas.

**Adenopatías inguinales de carcinoma escamoso:** generalmente corresponden a tumores del área perineal o anorectal. Tratamientos combinados de cirugía, radioterapia y quimioterapia son los recomendados, siendo potencialmente curativos.

A continuación se comentarán dos casos clínicos que se presentaron como CMPD.

## Primer caso

Paciente de 53 años, sexo femenino, postmenopáusica, que consulta por dolores óseos orgánicos generalizados y nódulos subcutáneos no pruriginosos (figura 1). A nivel pleuropulmonar presenta aumento del diámetro torácico antero-posterior, con dolor a la palpación costal. Mamas normales.

Planteo clínico: nódulos subcutáneos como presentación de metástasis de un primitivo no evidente clínicamente.

Para confirmar el planteo y orientar al primitivo se realiza biopsia de dichas lesiones, cuya histología es compatible con metástasis de carcinoma epitelial. IHQ: citoqueratinas +, EMA+, carácter epitelial de la neoplasia. Morfológicamente sugestiva de una infiltración cutánea por un primitivo mamario.

Inmunomarcación para receptores hormonales: RE intensamente positivos en más de un 80% de la muestra. RP: positivo en alrededor de un 15% del componente celular. Herceptest positivo.

En búsqueda del primitivo planteado, clínicamente no evidente, se realizó mamografía bilateral informando distorsión arquitectural en el sector distal del radio de la hora 10 de mama derecha.

De la valoración de extensión lesional se destaca secundarismo óseo, pulmonar y medular. El CA -15-3 era de 137 U/ml, con valor fundamentalmente para seguimiento del tratamiento.

Estamos frente una paciente de sexo femenino, postmenopáusica, fumadora, que se presenta inicialmente con metástasis subcutáneas de primitivo oculto clínicamente, pero a través de la histológica, IHQ y determinación de RH de las metástasis cutáneas confirma un primitivo mamario, con mamografía compatible y cuya extensión lesional lo clasifica como cáncer de mama estadio IV cutáneo, óseo e infiltración medular.

Se inicia un tratamiento oncoespecífico con docetaxel semanal monodroga debido al compromiso medular, completando un total de 3 series con buena tolerancia, asociado con pamidronato cada 21 días, objetivo analgésico y preventivo de eventos óseos mayores. En la evolución: progresión de lesiones óseas en columna dorsal y pelvis, iniciándose radioterapia (a nivel de las mismas) asociada a corticoides. Posteriormente se realiza un plan terapéutico que consta de adriamicina-docetaxel cada 21 días por 4 ciclos, iniciándose tratamiento hormonal con inhibidores de la aromatasia al presentar RH positivos, con muy buena respuesta al mismo, asintomática desde el punto de vista clínico, con descenso de marcadores tumorales y disminución de las lesiones cutáneas (figura 2).

**FIGURA 1.**

Imagen obtenida al inicio del tratamiento.



## Segundo caso

Paciente de 40 años, de sexo femenino, con antecedentes personales de fumadora moderada de larga data, sin otro antecedente a destacar.

Instala 3 meses antes del ingreso un síndrome febril prolongado, acompañado de repercusión general, agrega en evolución dolor en hipocondrio derecho, tipo gravativo.

Al examen físico se destaca buen estado general, hepatomegalia irregular, con caracteres de tumoral. Resto del examen sin particularidades.

Frente a un síndrome febril prolongado, la etiología más frecuente es la infecciosa (30 a 40%), seguido de la neoplásica (20 a 30%), conectivopatías (10 a 15%) y un 15% restante incluye misceláneas y causas no esclarecidas.

Nuestro planteo clínico inicial en esta paciente —por presentar hepatomegalia tumoral y repercusión general— en primer lugar es el origen neoplásico, sin descartar las otras etiologías.

Dentro de los tumores que se presentan con síndrome febril prolongado, en orden de frecuencia se encuentran los linfomas con localización retroperitoneal y las leucemias agudas, seguidos de enfermedad me-

tastásica hepática o SNC en adultos, cáncer de riñón, colon, intestino delgado, páncreas, hepatocarcinoma, pulmón y corazón.

**En vista a confirmar nuestro diagnóstico y la extensión lesional** se solicitó:

- Ecografía abdominal: confirmando la presencia de hepatomegalia, con dos nódulos sólidos, el mayor de 9 cm en lóbulo derecho.
- TC de tórax, abdomen y pelvis que evidencia hepatomegalia heterogénea con múltiples nódulos hepáticos, el mayor de 10 cm en lóbulo derecho. Resto sin alteraciones.
- Funcional y enzimograma hepático al ingreso dentro de límites normales.

Ante la presencia de un compromiso hepático múltiple, los primitivos más frecuentes a plantear son digestivo, mama, pulmón, riñón, melanoma y ovario.

**En vista a confirmar su origen neoplásico y orientarnos en el primitivo** se realiza biopsia guiada por TC de la lesión hepática mayor, informando proliferación epitelial atípica sólida cordonal, con áreas nodulares constituídas por células con extenso citoplasma claro y núcleos hipercromáticos, compatible con metástasis de carcinoma claro celular o un adenocarcinoma con

**FIGURA 2.**

Imagen realizada bajo tratamiento hormonal, mostrando disminución de los nódulos subcutáneos.



diferenciación claro celular, en primer lugar de origen urogenital (riñón u ovario).

En búsqueda del primitivo se realizó valoración de la esfera urogenital, a través de ecografía aparato renal, ecografía genital e histeroscopia, las cuales fueron normales.

Se valoraron otros primitivos mediante: mamografía: Birads 1;  $\alpha$ FP: 4.45;  $\beta$ HCG: < 3.

Fibrogastroscoopia y fibrocolonoscopia sin alteraciones.

Ante la no confirmación del primitivo se concluye la presencia de un cáncer metastásico de primitivo desconocido (CMPD). Debido a la edad de la paciente, buen *performance status* y la posibilidad de estar frente a un primitivo potencialmente tratable, se comenzará con un tratamiento oncoespecífico, de amplio espectro, que incluya los primitivos más probables, en primer lugar por frecuencia los de origen digestivo.

Inicia el plan 5FU/LV (5Fluoracilo y leucovorín), por 6 ciclos, que se suspende al no presentar respuesta.

Se realiza una segunda línea de quimioterapia con xelox (capecitabine/oxaliplatino) por 6 ciclos; luego de

los mismos se realizan estudios imagenológicos, mostrando reducción del tamaño de las lesiones hepáticas. Se continúa con capecitabine monodroga hasta setiembre de 2006, presentando estabilización lesional y decidiéndose control clínico exclusivo.

En enero de 2009 recae, por lo que se retoma el tratamiento sistémico con capecitabine por la buena respuesta obtenida con el mismo y por presentar un intervalo libre de enfermedad prolongado tras el mismo.

## Conclusiones

Hemos analizado dos casos clínicos que se presentaron al inicio como cáncer metastásico de primitivo desconocido.

En el primero de ellos no había una orientación clínica del primitivo de las metástasis subcutáneas, pero la inmunohistoquímica y la determinación de receptores hormonales (RE y RP) altamente positivos nos orientaron a un origen mamario. Concluimos que estamos frente a una paciente que clínicamente se pre-

sentó como un primitivo oculto, que rápidamente se llevo al origen del mismo. Se inició tratamiento oncoespecifico dirigido al tratamiento de cáncer de mama estadio IV, en base a taxanos como monodroga inicialmente, posteriormente taxano y adriamicina y por último con hormonoterapia con inhibidores de la aromatasas (al presentarse con receptores hormonales positivos), con excelente respuesta y sobrevida prolongada hasta la fecha.

El segundo caso se presentó desde el inicio clínicamente distinto, con un síndrome febril prolongado y secundarismo hepático múltiple, cuya orientación inmunohistoquímica fue inicialmente de origen urogenital y posteriormente de la esfera digestiva. El primitivo nunca fue confirmado, presentándose en toda la evolución como un cáncer metastático de primitivo desconocido. Se realizó un tratamiento oncoespecifico, de amplio espectro, dirigido al primitivo más probable como es el de origen digestivo, con 5FU/LV por 6 ciclos; dado la progresión lesional se inicia segunda línea con xelox por 6 ciclos, seguido de capecitabine monodroga. Lograda la estabilización lesional, con disminución de la masa tumoral y mejoría clínica, sobrevive 4 años y medio con el tratamiento instituido.

Ambas pacientes se presentaron con enfermedad metastásica desde el inicio, con una excelente respuesta al tratamiento oncoespecifico a pesar de no encontrar el primitivo en el primer caso.

## Bibliografía

1. Muir C. Cancer of unknown primary site. *Cancer* 1995; 75: 353.
2. Pavlidis N, Briassoulis E, Hainsworth J, Greco FA. Diagnostic and therapeutic management of cancer of an unknown primary. *Eur J Cancer* 2003; 39: 1990.
3. Atman E, Cadman E. An analysis of 1539 patients with cancer of unknown primary site. *Cancer*. 1986; 57: 120–4.
4. Greco FA, Hainsworth JD. Cancer of unknown primary site. In: De Vita VT: *Cancer: principles and practice of oncology*. 6<sup>th</sup> ed. 2001, pp 2537–60.
5. Abbruzzese JL et al. The biology of unknown primary tumors. *Semin Oncol* 20: 238–244. 1993.
6. Lembersky B et al. Metastasis of unknown primary site. *Medical Clinics of North America*. Vol 80. N° 1. 153–171. January 1996.
7. Catalá G. Cáncer Metastásico Con Primitivo Indetectable. *Tendencias* año V; No 10; 1997: 57–74.
8. Lehman JS, Benacci JC. Cutaneous metastasis of invasive ductal carcinoma of the breast. *Cutis* 2008; 81(3): 223–6.
9. JD, Greco FA. Treatment of patients with cancer of an unknown primary site. *N Engl J Med* 1993; 329: 257, with permission.
10. Schildt RA, Kennedy PS, Chen TT, et al. Management of patients with metastatic adenocarcinoma of unknown origin: a Southwest Oncology Group study. *Cancer Treat Rep* 1983; 67: 77.
11. Nystrom JS, Weiner JM, et al. Metastatic and histologic presentations in unknown primary cancer. *Semin Oncol* 1977; 4: 53.
12. Hainsworth JD, Wright EP, Gray GF Jr, Greco FA. Poorly differentiated carcinoma of unknown primary site: Correlation of light microscopic findings with response to cisplatin-based combination chemotherapy. *J Clin Oncol* 1987; 5: 1272.
13. Hainsworth JD, Wright EP, Johnson DH, Davis BW, Greco FA. Poorly differentiated carcinoma of unknown primary site; clinical usefulness of immunoperoxidase staining. *J Clin Oncol* 1991; 9: 1931.
14. Horning SJ, Carrier EK, Rouse RV, et al. Lymphomas presenting as histologically unclassified neoplasms: characteristics and response to treatment. *J Clin Oncol* 1989; 17: 1281.
15. Azar HA, Espinoza CG, Richman AV, et al. Undifferentiated large cell malignancies: an ultrastructural and immunocytochemical study. *Hum Pathol* 1982; 13: 323.
16. Hainsworth JD, Wright EP, Johnson DH, Davis BW, Greco FA. Poorly differentiated carcinoma of unknown primary site; clinical usefulness of immunoperoxidase staining. *J Clin Oncol* 1991; 9: 1931.
17. Wong NP, Zee S, Zarbo RJ, et al. Coordinate expression of cytokeratins 7 and 20 defines unique subsets of carcinoma. *Appl Immunohistochem* 1995; 3: 99.
18. Tot T. Adenocarcinomas metastatic to the liver: the value of cytokeratins 20 and 7 in the search for unknown primary tumors. *Cancer* 1999; 85: 171.
19. Mackey B, Ordóñez NG. Pathological evaluation of neoplasms with unknown primary tumor site. *Semin Oncol* 1993; 20: 206.
20. Ilhof EP, Proppe KH, Chapman CM. Evaluation of prostate-specific acid phosphatase and prostate-specific antigen. *J Urol* 1983; 57: 1084.
21. Denk H, Knepler R, Artlieb U, et al. Proteins of intermediate filaments: an immunohistochemical and biochemical approach to the classification of soft tissue tumors. *Am J Pathol* 1983; 110: 193.
22. Miettinen M, Lasota J. Gastrointestinal stromal tumors—definition, clinical, histological, immunohistochemical, and molecular genetic features and differential diagnosis. *Virchows Arch* 2001; 438: 1.
23. Currow DC, Findlay M, Cox K, Harnett PR. Elevated germ cell markers in carcinoma of unknown primary site do not predict response to platinum-based chemotherapy. *Eur J Cancer* 1996; 32A: 2357.
24. Pavlidis N, Kalef-Ezra J, Briassoulis E, et al. Evaluation of six tumor markers in patients with carcinoma of unknown primary. *Med Ped Oncol* 1994; 22: 162.
25. Kole AC, Nieweg OE, Prium J, et al. Detection of unknown occult primary tumors using positron emission tomography. *Cancer* 1998; 82: 1160.
26. Rades D, Kuhnel G, Wildfang I, et al. Localized disease in cancer of unknown primary (CUP): the value of positron emission tomography (PET) for individual therapeutic management. *Ann Oncol* 2001; 12: 1605.
27. Hainsworth JD, Erland JB, Kalman CA, et al. Carcinoma of unknown primary site: treatment with one-hour paclitaxel, carboplatin and extended schedule etoposide. *J Clin Oncol* 1997; 15: 2385.
28. Greco FA, Gray J, Burris HA, et al. Taxane-based chemotherapy with carcinoma of unknown primary site. *Cancer J* 2001; 7: 203.
29. Greco FA, Erland JB, Morrissey LH, et al. Phase II trials with docetaxel plus cisplatin or carboplatin. *Ann Oncol* 2000; 11: 211.
30. Greco FA, Burris HA, Litchy S, et al. Gemcitabine, carboplatin, and paclitaxel for patients with unknown primary site: a Minnie Pearl Cancer Research Network study. *J Clin Oncol* 2002; 20: 1651.
31. Greco FA, Hainsworth JD, Yardley DA, et al. Sequential paclitaxel/carbopla-

- tin/etoposide followed by irinotecan/gemcitabine for patients with carcinoma of unknown primary site: a Minnie Pearl Cancer Research Network phase II trial. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2002; 21: 161a.
32. Greco FA, Burris HA, Erland JB, et al. Carcinoma of unknown primary site. *Cancer*. 2000; 89: 2655–60.
33. Hainsworth JD. Carcinoma of unknown primary site. *Cancer Management: A Multidisciplinary Approach*. Melville; NY: PRR Inc, 6<sup>th</sup> ed., 2002, pp 593–601.
34. Hainsworth JD et al. Carcinoma of unknown primary site. *J Clin Oncol*. 1997; 15: 2385–93.
35. Catalá G, Berretta et al. Enfermedad metastásica de primitivo oculto. XXI Congreso Nacional de Medicina Interna. 1992; 14–4
36. Piver MS et al. Two sequential studies for primary peritoneal carcinoma. *Gynecol Oncol*. 1997; 67:141.
37. Khosravi Shahi P, et al. Neoplasias de origen desconocido. *An Med Interna (Madrid)*, 2004; 21: 501–506
38. Catalá G. Cáncer Metastático con primitivo Indetectable. XXVII Congreso Medicina Int. 1998: 48–54.
39. Hainsworth JD et al. Poorly differentiated Neuroendocrine Carcinoma of Unknown primary site. *Annals Internal Medicine*. 1988; 109: 364–371.

# La oncología radioterápica en el contexto de la práctica oncológica

Prof. Dr. Pedro Kasdorf

INAUGURANDO ESTE ESPACIO reservado al Servicio de Oncología Radioterápica de la Facultad de Medicina de nuestra Universidad de la República, manifestamos que queremos plasmar en los dos números de este año 2010 una visión global de nuestra especialidad que sea de utilidad para los destinatarios de esta Revista. En este número escribiremos sobre la ubicación de la misma en el contexto del ejercicio de la Oncología y en el siguiente escribiremos sobre los desafíos que afrontamos en nuestro medio.



## Definición

La Oncología Radioterápica (o Radioncología) es la especialidad dentro de la Medicina que refiere a la generación, aplicación y diseminación del conocimiento concerniente a la biología, causas, prevención y tratamiento del cáncer y otras enfermedades que involucren conocimientos profundos sobre las aplicaciones terapéuticas de las radiaciones ionizantes, así como la investigación sobre las interacciones de las mismas sobre tejidos normales y patológicos, las interacciones con otras modalidades terapéuticas y sus bases físicas.

La Radioterapia, que es la propia utilización terapéutica de las radiaciones ionizantes para el tratamiento del cáncer y de otras patologías no malignas está, necesariamente, incluida en ella.

La Asociación Latinoamericana de Terapia Radiante Oncológica (ALATRO), heredera y síntesis de las Sociedades previas CRILA y GLAC-RO, definió en diciembre 2007 al especialista en la disciplina como Radioncólogo Clínico, nombre que incluye los tres términos que la definen: oncólogo, clínico y radioterapeuta.<sup>(1)</sup>

## Integración dentro de la práctica de la oncología clínica

El rol del Radioncólogo fue definido ya hace casi 50 años por Buschke en un editorial de *Radiology*<sup>(2)</sup> del cual extraemos algunas frases conceptuales: *“cuando el paciente está bajo nuestra atención tomamos plena responsabilidad sobre el mismo igual a como lo hace un cirujano”*. Esto significa que lo examinamos personalmente, revisamos la anatomía patológica, indicamos estudios y solicitamos biopsias si fuese necesario. Sobre la base de esta investigación clínica consideramos el plan de tratamiento y se lo planteamos al médico referente y al paciente. Nos reservamos el derecho de una opinión independiente respecto al diagnóstico y al tratamiento recomendable y, si fuese necesario, a discrepar

con el médico referente. Durante el tratamiento indicamos medicaciones adicionales que pudieran ser necesarias.”

En definitiva, la Oncología Clínica es un gran universo que incluye a **todos los especialistas que tratamos pacientes oncológicos**. Por las particularidades de las armas terapéuticas que manejamos cada uno y en beneficio de nuestro centro de atención, que es el paciente, las decisiones sobre la conducta no deberían ser adoptadas en forma individual por cada uno de nosotros sino que deberían ser el producto de la interacción con los demás colegas. Este concepto, compartido por todos los referentes de Oncología Médica, también sabemos que no ha sido ni es fácil de implementar en la práctica diaria por razones estructurales. Nos place reconocer progresos en ese sentido y seguiremos trabajando en ello.

## Las cinco preguntas a contestar frente a la posible indicación de una radioterapia

La propuesta de un tratamiento radiante a un paciente en el marco de su patología oncológica puede resumirse en cinco preguntas.<sup>(3)</sup>

### 1. ¿CUÁL ES LA INDICACIÓN DE RADIOTERAPIA?

Surge de los datos que muestran el potencial beneficio de ese tratamiento para la situación clínica precisa de ese paciente. La situación ideal son los datos provenientes de ensayos fase III con resultados clínicamente significativos pero niveles de evidencia inferiores son también útiles para la determinación. No debe descartarse la siempre válida aplicación de la experiencia clínica en el contexto de un conocimiento profundo de los problemas específicos del paciente.

### 2. ¿CUÁL ES EL OBJETIVO DE LA RADIOTERAPIA?

La decisión terapéutica global sobre el objetivo curativo o paliativo de un tratamiento oncológico se aplica tal cual al tratamiento radiante recordando que en este contexto las potenciales secuelas y trastornos de un tratamiento pueden ser más aceptables cuando el objetivo es curativo y deben ser limitadas al máximo en un planteo paliativo.

Resueltas las primeras dos preguntas pasamos a las otras tres que son mucho más específicas en relación al tratamiento radiante propiamente dicho y refieren a:

### 3. ¿CUÁL ES VOLUMEN A TRATAR?

Si un Radioncólogo solo tuviera que tratar masas visibles o palpables el tratamiento sería solo un ejercicio de física. Entender la biología del tumor y la tolerancia de los tejidos requiere un criterio clínico avezado.

### 4. ¿CUÁL ES LA TÉCNICA A UTILIZAR?

Más allá de determinar si se usa una, otra o las dos técnicas básicas (teleterapia y baquiterapia), dentro de las mismas tenemos múltiples opciones que deben ser consideradas en el marco del mayor beneficio para el paciente.

### 5. ¿CUÁL ES LA DOSIS A ADMINISTRAR?

La selección de una dosis es algo complejo porque no solo refiere a la dosis final sino a cómo administrarla (número de fracciones, dosis por fracción, tasa de dosis, etc.).

Su determinación se basará en la evidencia clínica de los niveles de efectividad y las dosis tolerables por los tejidos y órganos que estén afectados por el tratamiento y es, en definitiva, un balance que deberá hacerse para cada caso.

Todas estas preguntas no son solo para el Oncólogo Radioterapeuta. También lo son para el paciente a quien se le deben explicar las opciones en forma clara para su entendimiento ya que él es el principal “socio” en este emprendimiento.

En el próximo número nos referiremos a los desafíos en nuestro medio.

## Bibliografía

1. ALATRO – Acta de Montevideo, diciembre 2007.
2. Buschke F. ¿What is a Radiotherapist? (editorial) *Radiology* 1962. 79:319-321.
3. Halperin E., Pérez C., Brady L. The Discipline of Radiation Oncology en *Principles and Practice of Radiation Oncology* Halperin E., Pérez C., Brady L.; pp 2-75, Lippincott, Williams and Wilkins, Philadelphia 2008.

# Oncología para Médicos generales

## Curso: “Hacia el control del cáncer”. Experiencia de la COMISIÓN HONORARIA DE LUCHA CONTRA EL CÁNCER

**Dra. Isabel Alonso, Dr. Guillermo Avas, Dra. Amanda Sica,  
Dr. Raúl Vernengo, Dra. María José Silva, Prof. Dra. Graciela Sabini**

Trabajo realizado en el Área de Capacitación Técnico Profesional de la Comisión Honoraria de Lucha contra el Cáncer. Montevideo, Uruguay

Uruguay presenta altas tasas de incidencia y mortalidad por cáncer, ubicadas en los primeros lugares de las series comparativas internacionales.<sup>1</sup>

Esta enfermedad es la segunda causa de muerte de los uruguayos, constituyendo cerca del 24% de todas las muertes.<sup>2</sup>

Si bien la estructura epidemiológica definitiva del país aún no se ha consolidado, se pueden establecer las grandes líneas de distribución de la enfermedad.

En el hombre, el neoplasma de pulmón ocupa el primer lugar como causa de muerte por cáncer. Le siguen los tumores de próstata y luego los digestivos: colon, estómago, esófago y páncreas.<sup>1</sup>

En la mujer, el cáncer de mama ocupa el primer lugar en mortalidad, seguido por los tumores de colon, páncreas, pulmón y estómago.<sup>1,2</sup> El cáncer de cuello uterino ocupa el tercer lugar en incidencia y el séptimo en mortalidad.<sup>2</sup>

El médico general tiene un rol fundamental, participa en todas las etapas del control del cáncer; promueve los hábitos saludables de vida; participa en las acciones de prevención primaria (control del tabaquismo, tratamiento de lesiones preneoplásicas y de algunas infecciones, protección solar) y en la detección de la enfermedad en etapas iniciales en las que los tratamientos tienen mayor probabilidad de curación (tumores de cuello uterino, mama, colon, próstata).<sup>3</sup>

Una vez establecida la enfermedad, en lo que se refiere al diagnóstico, tratamiento, seguimiento, rehabilitación y paliación de la misma, el médico general tiene, fundamentalmente, una función de orientación, coordinación y apoyo de las conductas médicas oncológicas y el tratamiento de los efectos secundarios de las terapias específicas, así como el tratamiento de las enfermedades intercurrentes.

En todas las etapas la capacitación de los integrantes del equipo de salud, y en particular del médico general y del personal de enfermería, juega un papel fundamental para optimizar el control de esta enfermedad.

En este sentido, el Área de Capacitación Técnico Profesional

de la Comisión Honoraria de Lucha contra el Cáncer ha organizado cursos y jornadas tendientes a la formación y educación continua de los recursos humanos del ámbito de la salud.<sup>4</sup>

En este trabajo se presentan los cursos a distancia con temática oncológica dirigidos a médicos generales en el período 1996–2007, realizados en esa Institución.

Este proyecto nació a partir de los resultados de la “Encuesta sobre creencias y actitudes sobre el cáncer” realizada en 1993 por nuestra Comisión a poco tiempo de crearse la misma.<sup>5</sup>

La Comisión consideró necesario conocer las creencias y actitudes de algunas disciplinas del equipo de salud como asimismo de la población general relacionadas con el tema cáncer, antes de delinear las acciones o programas que debería instrumentar.

Una vez creada el Área de Capacitación Técnico–Profesional, estaban ya disponibles los resultados de la encuesta en el ámbito de la salud, que reveló cierta falta de formación y/o de información acerca de ciertos temas relacionados con el cáncer.

Se observó entonces la necesidad de crear un curso dedicado a los médicos generales, cuyo contenido apuntara a poder identificar los principales factores de riesgo en cáncer para su detección precoz y la prevención de los mismos.

En su etapa inicial, el curso fue organizado por la Prof. Dra. Gloria Ruocco, responsable del Área en ese momento. Para llegar a la mayor cantidad de profesionales posibles, el curso se diseñó como un curso de capacitación a distancia, ofreciendo la posibilidad de realizar el mismo a los médicos del interior de Uruguay, quienes siempre han tenido mayor dificultad para trasladarse a Montevideo, lugar donde se realiza la mayor parte de las actividades de formación.

El contenido de todo este curso fue actualizado en el año 2001, desde el punto de vista académico, científico y didáctico.

A partir del nuevo diseño del modelo de atención de sa-

lud, de la incorporación del médico de familia como especialidad, y de la atención primaria como nivel prioritario de atención, el contenido de nuestro curso sigue estando acorde con la demanda de capacitación de médicos egresados y cada día recobra mayor importancia como actividad de capacitación médica continua.

|           |   |
|-----------|---|
| 1994      | Preparación                               |
| 1995      | Curso piloto                              |
| 1996      | Primera edición del curso                 |
| 1997–2000 | Cursos pilotos para médicos del interior  |
| 2001      | Rediseño del curso                        |
| 2001–2007 | Curso extendido a médicos de todo el país |

## Metodología

El curso a distancia “**Hacia el control del cáncer**”, destinado a médicos generales y médicos de familia, se dicta desde el año 1996 y han participado en él, en sucesivas ediciones anuales, 213 profesionales de todo el Uruguay.

Se aclara que no es un curso de postgrado ni de especialización para oncólogos, sino de una actividad que brinda a médicos generales y de familia nociones sobre diferentes aspectos de la enfermedad oncológica, su prevención, aparición, tratamiento, epidemiología, etc. Hace especial énfasis en la prevención del cáncer y en los cuidados paliativos, terrenos en los que la actividad de los médicos del Primer Nivel de Atención es particularmente importante.

Se trata de un curso a distancia (pero no por medios electrónicos sino con material escrito), metodología de aprendizaje utilizada desde hace muchos años, en la educación general y en el área médica en particular. El curso está estructurado en tres unidades didácticas y cada una de las unidades didácticas está integrada a su vez por tres módulos educativos, que se presentan en el cuadro 1.

Además, hay un Módulo 0 (con información general del curso y su organización), un módulo de Anexos (con información complementaria sobre temas diversos) y se entrega a los participantes material adicional, como atlas con datos epidemiológicos de incidencia y mortalidad del cáncer en Uruguay.

La mayor parte de la actividad del curso la realizan los estudiantes en sus casas o lugares de trabajo habitual. Se realiza una primera reunión presencial (en Montevideo), cuando se le entrega a los participantes el material correspondiente a la primera unidad didáctica y se hace además una introducción teórica a los temas de la misma unidad, con conferencias dictadas por especialistas y docentes idóneos en cada uno de ellos.

En los primeros años en que se dictó el curso, se hizo una evaluación previa al mismo (pre-test) para conocer el nivel de conocimientos previos de los participantes.

Luego los participantes trabajan con el material en sus lugares de origen —se les alienta para que formen grupos

### CUADRO 1.

Organización de unidades didácticas del curso a distancia “Hacia el Control del Cáncer”

|  |
|--|
| <b>Unidad I: Epidemiología y Carcinogénesis</b>              |
| Módulo 1: Aspectos epidemiológicos. El cáncer como problema. |
| Módulo 2: ¿Qué es el cáncer?                                 |
| Módulo 3: Investigación epidemiológica.                      |
| <b>Unidad II: Nociones Básicas de Oncología</b>              |
| Módulo 4: Factores de riesgo en Oncología.                   |
| Módulo 5: Prevención.  |
| Módulo 6: Tumores prevalentes.                               |
| <b>Unidad III: Aspectos psicosociales y legales</b>          |
| Módulo 7: Enfoque psicosocial.                               |
| Módulo 8: Cuidados Paliativos.                               |
| Módulo 9: Responsabilidad médica.                            |

de estudio a quienes viven o trabajan en las mismas localidades— durante un período aproximado de un mes. En ese lapso los estudiantes realizan ejercicios de autocomprobación que encuentran en los textos, y además deben realizar una evaluación escrita que se les envía por correo electrónico —o por correo tradicional cuando el primero no está disponible— y que deben reenviar a nuestra sede para ser corregida por nuestros docentes, una semana después.

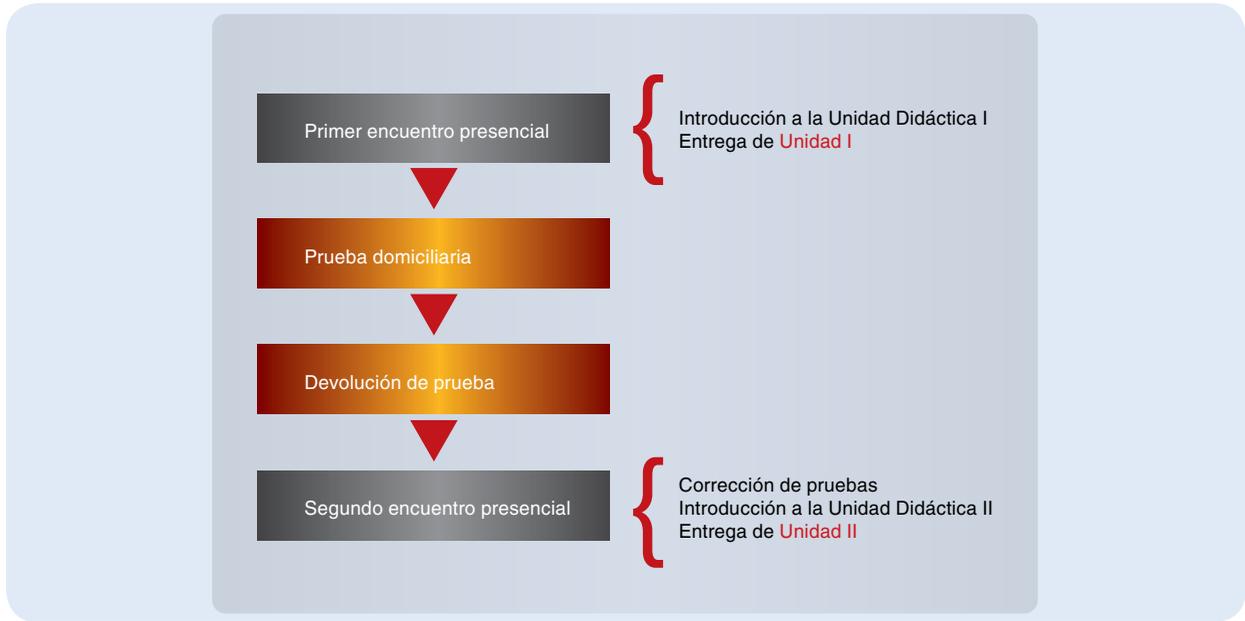
Aproximadamente un mes después de realizada la primera reunión presencial, se realiza la segunda, en la que de manera similar a la primera, se presenta teóricamente una unidad didáctica (la segunda) y se entrega el material correspondiente a esa misma, que los participantes utilizarán a lo largo del mes siguiente. Además, se realiza una corrección y discusión colectivas de la prueba domiciliaria, utilizándola como una herramienta más de aprendizaje.

Se sigue luego un proceso similar al de la primera unidad con la segunda, y también con la tercera —estudio en el lugar de origen, realización y devolución de pruebas domiciliarias, nueva reunión aproximadamente un mes después—. En la cuarta y última reunión presencial del curso se realiza una evaluación final (ésta sin bibliografía, a diferencia de las pruebas domiciliarias) y una evaluación final de la actividad por parte de los participantes.

Son requisitos para aprobar el curso obtener 80% de los puntos de cada evaluación domiciliaria y 60% de los puntos en la evaluación final.

## Resultados

El curso “**Hacia el Control del Cáncer**” fue dirigido a médicos generales en la modalidad de educación a distancia, con los objetivos de capacitar al equipo de salud en prevención, diagnóstico precoz y el manejo terapéutico, apuntando a disminuir los índices de mortalidad e incidencia del cáncer en Uruguay.



Las herramientas utilizadas se destinaron a cambiar las actitudes frente a la enfermedad, desarrollando conocimientos y aptitudes.

El curso fue ideado para posibilitar la participación de los médicos del interior del país, a quienes por razones geográficas y de disponibilidad de tiempo muchas veces se les hace casi imposible la concurrencia a cursos de capacitación tradicionales, en la modalidad presencial.

Desde el año 1996 al año 2007 asistieron 213 médicos, de los cuales 61 eran procedentes de Montevideo y 152 del interior del país. Se logró la participación de médicos de todos los departamentos del país, como se detalla en el cuadro 2.

**CUADRO 2.**

Participación de médicos en el curso “Hacia el Control del Cáncer”, según departamento de procedencia (Período 1996–2007).

| Departamento   | N° de participantes |
|----------------|---------------------|
| Artigas        | 5                   |
| Canelones      | 20                  |
| Cerro Largo    | 11                  |
| Colonia        | 14                  |
| Durazno        | 8                   |
| Flores         | 5                   |
| Florida        | 11                  |
| Lavalleja      | 10                  |
| Maldonado      | 10                  |
| Montevideo     | 61                  |
| Paysandú       | 10                  |
| Río Negro      | 3                   |
| Rivera         | 5                   |
| Rocha          | 6                   |
| Salto          | 10                  |
| San José       | 6                   |
| Soriano        | 3                   |
| Tacuarembó     | 12                  |
| Treinta y Tres | 3                   |

En lo referente a educación y prevención, es difícil medir el impacto en tan corto período. De todas formas, las evaluaciones realizadas por los propios participantes de los cursos muestran que:

1. Todos los concurrentes vieron colmadas sus expectativas y se comprometieron al cambio en lo vinculado al paciente con cáncer.
2. A partir del conocimiento de las necesidades planteadas, el curso posibilitó abordar los efectos secundarios de los tratamientos oncológicos, que muchas veces son manejados por los médicos generales (sobre todo en el interior del país, donde es usual que no haya oncólogos residentes).
3. Se logró un cambio de actitud frente al paciente terminal y el manejo de la analgesia con opiáceos, un terreno en el que una buena información y formación permiten una mejor atención de los pacientes en uno de los terrenos más importantes, el manejo del dolor.
4. Otro de los problemas evidenciados fue el de la comunicación del diagnóstico al paciente y sus familiares y la comunicación del médico general con los especialistas. Para ello se brindaron a los participantes herramientas para mejorar la misma y en especial el abordaje de la comunicación del diagnóstico, que tanto angustia al equipo de salud.
5. A partir de la participación de los médicos en este curso se logró conformar una red de comunicación entre médicos del interior del país y el Área de Capacitación Técnico Profesional de la Comisión Honoraria de Lucha Contra el Cáncer. A partir de ella, los mismos profesionales u otras personas pertenecientes a equipos de salud de las mismas localidades participaron más adelante en otros cursos dictados por la institución y el área, dirigidos al equipo de salud.

6. Conocer la situación epidemiológica de nuestro país —tema en el que se hace énfasis en el curso— sirvió a los colegas para ver la importancia del conocimiento de los factores de riesgo y de la educación de los pacientes en la prevención, de la cual ellos son pilares.

## Discusión y conclusiones

Los médicos generales ocupan en Uruguay y en el mundo un lugar de importancia esencial en el control del cáncer. El papel que cumplen en la prevención —cuando se sabe que hasta el 70% de los casos de cáncer son prevenibles—, en el transcurso de la enfermedad —sobre todo cuando en muchas localidades del interior no hay especialistas en Oncología— y en los Cuidados Paliativos es de una particular importancia para los pacientes y para todo el sistema de salud. Es por ello que una adecuada formación de estos profesionales y sobre todo de aquellos que trabajan en el interior, es de gran importancia. A partir de esta realidad, el Área de Capacitación Técnico Profesional de la Comisión Honoraria de Lucha Contra el Cáncer definió por un lado crear y desarrollar el curso “**Hacia el Control del Cáncer**”, dirigido a médicos generales, y por otro lado hacer énfasis, en la organización de las actividades, en la participación de médicos del interior del país en los cursos.

Para llegar a ellos fue importante el desarrollo de estrategias de comunicación que incluyeron acciones hacia los centros de salud de todo el país, hacia instituciones gremiales médicas, hacia medios de comunicación masivos y especializados y hacia los propios médicos a nivel individual, a través de las movilizadoras (agentes sociales de comunicación y promoción de la salud) que la propia Comisión Honoraria de Lucha Contra el Cáncer (a través del Área de Educación Poblacional) tiene en todo el país.

Parece claro, además, que la difusión individual jugó un rol importante en el éxito de la actividad, ya que muchos participantes llegaron al curso a partir de referencias de ex alumnos.

La combinación metodológica utilizada basada en el uso de material impreso y encuentros presenciales creemos que fue adecuada para nuestro medio, a pesar de que nuestras distancias geográficas no son tan grandes como en otros países, el adecuar los horarios de los asistentes permitió adaptar su actividad laboral para cumplir los requerimientos del curso.

Lo positivo de las evaluaciones hizo que se extendiera y modificara el mismo para las enfermeras universitarias.

Las actividades de la Comisión Honoraria a través del Área de Capacitación Técnico Profesional cumplen así con los objetivos de su creación que es la educación profesional y formación de recursos humanos en el equipo de salud con vistas a optimizar las acciones de prevención, diagnóstico y tratamiento en cáncer. Se ven facilitadas actualmente desde la creación del PRONACCAN, quien centraliza todas las acciones de apoyo y coordina las estrategias vinculadas a esta patología que aún hoy cobra la vida de muchos uruguayos.

## Bibliografía

1. Vasallo, J.A.; Barrios, E.: “III Atlas de Mortalidad por Cáncer en el Uruguay. Comparación de dos quinquenios, 1994–1998 y 1999–2003”. Comisión Honoraria de Lucha Contra el Cáncer, 2005.
2. Musé, I.M.; Maseti, D.; Sosa Basaistegui, M. A.; Suárez Hinojosa, L.; Terradas, M<sup>a</sup>. L.. “Manual de Oncología para el Primer Nivel de Atención”. Dirección General de Salud, Ministerio de Salud Pública, Uruguay, 2008.
3. Prevención del Cáncer: Estrategias basadas en la evidencia. Unión Internacional Contra el Cáncer (UICC), 2006
4. Comisión Honoraria de Lucha Contra el Cáncer. Memoria Anual. Años 1996 a 2005.
5. Comisión Honoraria de Lucha Contra el Cáncer: Encuesta por muestreo sobre Conocimientos, Creencias, Actitudes y Prácticas (CCAP) en relación al cáncer, 1993.
6. Programas nacionales de control del cáncer. Políticas y pautas para la gestión. Organización Mundial de la Salud (OMS), Organización Panamericana de la Salud (OPS), 2004.
7. Vasallo, J.A.; Barrios, E.; De Stefani, E.; Ronco, A.: “II Atlas de Incidencia del Cáncer en el Uruguay, 1996–1997”. Comisión Honoraria de Lucha Contra el Cáncer, 2001.

## Referencias generales

8. Acción Mundial Contra el Cáncer. Unión Internacional Contra el Cáncer (UICC). Edición revisada, 2005
9. Educación para la salud. Manual sobre educación sanitaria en atención primaria para la salud. Organización Mundial de la Salud (OMS), 1989.
10. Greene, W.H.; Simons–Morton, B.G.. Educación para la salud. Nueva Editorial Interamericana, 1988.

## Normas de publicación

## GENERALIDADES

Los artículos entregados para su publicación en **Revista de Oncología Médica** deberán adecuarse a las siguientes normas. Recuerde respetar y atenerse a las mismas para evitar retrasos en la edición de sus trabajos.

Los trabajos serán inéditos y originales. Una vez entregados no podrán ser presentados en otra publicación, salvo que hayan sido rechazados por el Consejo Editorial. Tampoco se aceptarán trabajos con modificaciones parciales que no cambien sustancialmente el contenido del mismo, ya presentados o publicados en otra revista.

El manuscrito, redactado en español, se presentará escrito en computadora PC compatible, usando MS Word® o un programa compatible de procesamiento de textos, en papel de formato estándar A4, **impresas de un solo lado, a doble interlineado**, con un margen lateral de 4 cm, un original y dos copias impresas además de un CD conteniendo toda la información por separado (textos por un lado, tablas y cuadros por otro, gráficos por otro y figuras, fotos e ilustraciones por otro lado).

**Las tablas y las figuras se presentarán en archivos separados del texto**, en procesadores adecuados a su fin, en el soporte electromagnético preferido, debidamente identificados y ordenados. Las tablas se pueden presentar en archivos de extensión original .xls o .doc, sin tramas ni texturas de fondo, en blanco y negro. Los archivos de **las figuras, fotos e ilustraciones** —siempre aparte de los archivos de textos y tablas; **nunca insertadas entre los textos o copiadas de publicaciones electrónicas alojadas en la web**—, se deben presentar en extensiones .tif, en blanco y negro o escala de grises, a una resolución de salida de **300 dpi**.

El manuscrito debe ir acompañado con una carta de presentación y la firma y autorización de todos los autores, aprobando los resultados del trabajo, declarando la no presentación simultánea o la publicación previa del trabajo en otros libros o revistas nacionales o internacionales.

Los artículos serán vistos por el Consejo Editorial quienes valorarán la forma y el contenido y someterán los artículos al arbitraje por pares, de lo que pueden surgir las siguientes posibilidades: 1) aceptados sin modificaciones; 2) publicados previas modificaciones aceptadas por los autores y 3) no aceptados. Los motivos de la no aceptación y de las correcciones propuestas serán notificadas a los autores.

## Presentación del trabajo

Los trabajos deben presentarse de acuerdo a las siguientes normas:

Las páginas deben numerarse consecutivamente arriba y a la derecha. Tablas y figuras: debe señalarse en el texto el lugar donde referirse a la tabla o a la figura. (No incluir ni tablas ni figuras en el texto). Cada tabla o ilustración debe imprimirse en papel por separado con el título y la leyenda correspondiente y debe guardarse en el CD en un archivo separado.

**Página del título.** Debe incluir:

- Título del artículo redactado en forma concisa pero informativa, con subtítulos si corresponde.
- Nombre completo de cada autor, con la mención del grado académico más alto.
- Cargos docentes o científicos que ocupa (n), nombre del departamento, institución o dependencia de actúa (n).
- Nombre del departamento o institución responsable.
- Nombre, dirección, teléfono, fax o e-mail del autor responsable de la correspondencia acerca del manuscrito.
- La fuente o apoyo en forma de subvenciones, equipos, fármacos o todos ellos.

## Resúmenes y palabras clave:

La segunda página del manuscrito debe contener un resumen **en español, portugués e inglés**, de no más de 250 palabras ordenado de la siguiente manera: Introducción, Material y Método, Resultados, Conclusiones, donde se establezcan los objetivos del estudio o investigación, los procedimientos básicos, los principales descubrimientos y las conclusiones finales. Deben enfatizarse los aspectos nuevos e importantes del estudio y las observaciones.

Se debe **usar la forma impersonal**, omitiendo juicios críticos o comentarios sobre el valor del artículo y se evitarán las citas de autores y las referencias a tablas, cuadros e ilustraciones. Palabras clave: se utilizará un máximo de 10, que se colocarán a continuación de los resúmenes. Deberán describir el contenido del artículo y facilitar su inclusión en índices, dentro de lo posible de acuerdo a los descriptores MeSH.

## Texto.

Comenzará en la página 3. En general, aunque no necesariamente, constará de: Introducción – Revisión de la literatura – Material y Método – Resultados – Discusión – Conclusiones. En artículos muy extensos podrán ser necesarios más subtítulos.

### Introducción.

Se exponen con claridad la naturaleza, los fundamentos y los objetivos del estudio, dando una idea de su alcance e importancia, así como de las limitaciones. Los objetivos deben figurar al final de la introducción.

### Revisión de la literatura.

Debe basarse en una revisión lo más exhaustiva posible, que permita actualizar los conocimientos en los asuntos que tengan relación directa y específica con el trabajo en cuestión. Es conveniente evitar el exceso de citas, sometiéndolas previamente a una selección que asegure coherencia y unidad temática.

### Material y método.

Se describen los procedimientos utilizados, de forma que el lector pueda juzgar sobre la propiedad de los métodos y el grado de precisión de las observaciones. Se identifican los métodos, aparatos (nombre y dirección del fabricante entre paréntesis) y procedimientos en forma detallada, de manera de permitir la reproducción de los resultados. Se darán referencias sobre métodos establecidos, incluyendo además, en este caso, una breve descripción. Se

describirán los métodos nuevos o modificados sustancialmente, explicando las razones de su uso y evaluando sus limitaciones. Los procesos químicos y fármacos utilizados se mencionan por principio activo, incluyendo dosis y forma de administración. no deben mencionarse nombres de pacientes, iniciales o número de ingreso a los hospitales.

#### **Normas éticas.**

Cuando se presenten experimentos sobre seres humanos, se indicará si los procedimientos que se siguieron estaban de acuerdo con las normas éticas del comité responsable (institucional o regional) o con la declaración de Helsinki en la versión revisada de 1996.

#### **Estadística.**

Describir los métodos estadísticos con suficiente detalle como para permitir al lector preparado, el acceso a los datos originales que verifique los resultados que se presentan.

Cuantificar los hallazgos, siempre que sea posible y presentarlos con los indicadores apropiados de medición de error o de incertidumbre (como los intervalos de confianza).

Se debe evitar el fiarse exclusivamente de comprobaciones de hipótesis estadísticas, como el uso de valores de p, que no permiten transmitir una información cuantitativa importante.

Se debe discutir la elegibilidad de los sujetos de experimentación. Se deben dar detalles sobre la aleatorización.

Se han de describir los métodos y el éxito de cualquier tipo de técnica para observar a ciegas. Informar sobre complicaciones del tratamiento. Precisar el número de observaciones. Mencionar los casos perdidos de la observación (como los abandonos en un ensayo clínico). Las referencias para el diseño del estudio y los métodos estadísticos se deberán remitir, cuando sea posible, a trabajos estándar (con páginas consignadas), en lugar de remitir a los trabajos donde los diseños o métodos fueron originalmente publicados.

Especificar cualquier programa de computadora de uso general utilizado.

#### **Resultados.**

Es el informe riguroso de la observación experimental. Debe presentarse en forma clara, concisa y lógica, utilizando cuadros, estadísticas gráficas y otras ilustraciones que permitan una mejor interpretación de los hechos que se quieren demostrar. Deben ajustarse a los objetivos planteados en la introducción.

#### **Discusión.**

Se abre juicio sobre los resultados obtenidos, se explica, discute y puntualiza su idoneidad y sus limitaciones, comparándolos con los de otros autores. Se debe mostrar cómo los datos obtenidos en los resultados pueden llevar al planteo inicial.

#### **Conclusiones.**

Se destacan los descubrimientos o aportes importantes del trabajo los que deben estar íntegramente respaldados por los resultados y ser una respuesta los objetivos de la investigación.

#### **Agradecimientos.**

Se dirigen solamente a aquellas personas que han contribuido sustancialmente al estudio.

## **BIBLIOGRAFÍA**

Las referencias bibliográficas se numerarán consecutivamente, en el orden en que aparecen mencionadas en el texto. Las referencias que sólo se citan en tablas o figuras, deben numerarse según la aparición de las mismas en el texto. Se redactarán de acuerdo con la forma adoptada por la Biblioteca Nacional de Medicina de los EE.UU., empleada en el Index Medicus. Los títulos de las revistas se abreviarán, de acuerdo con el estilo adoptado por el Index Medicus, para lo que deben consultarse las publicadas anualmente, en el número de enero. Para las revistas latinoamericanas se utilizarán las abreviaturas del Index Medicus Latinoamericano. Debe evitarse el uso de observaciones no publicadas.

El autor debe verificar las referencias en las publicaciones originales.

#### **Artículos de publicaciones periódicas.**

Autor o autores del artículo. Título. Título abreviado de la revista, año de publicación; volumen: páginas. Se mencionarán hasta seis autores. Cuando el artículo tenga siete o más, se mencionarán los seis primeros, seguidos de la expresión latina et al.

#### **Libros y otras monografías.**

Los datos bibliográficos se ordenan, en general, de la siguiente forma: Autor. Título. Subtítulo. Edición. Lugar de publicación (ciudad): editorial. Año; páginas o volumen.

#### **Autor personal.**

Se menciona el apellido del autor y la inicial del nombre, todo en mayúsculas. En caso de varios autores, se mencionan todos separados por una coma. La inicial del nombre no lleva punto.

#### **Autor corporativo.**

Es la entidad responsable del trabajo. Se la menciona en su idioma original, en forma desarrollada.

#### **Título y subtítulo.**

Se anotan tal como aparecen en la publicación.

#### **Edición.**

Se indica en números arábigos, seguida de la abreviatura ed. Ejemplos: 5ª ed. 6ª ed. 5ª ed. Si es primera edición, no debe anotarse.

#### **Pie de imprenta.**

Lugar de publicación (ciudad): editor (se menciona el principal, eliminando palabras como Compañía, Limitada, e Hijos, etc.) y año de publicación. Ejemplo: México: Interamericana, 1976.

#### **Páginas.**

Se menciona con números arábigos y puede comprender: número total de páginas: 729 p., Páginas consultadas: 724–729 (724–9). Volumen: v.5.

#### **Parte o capítulo de un libro.**

La ordenación de los datos bibliográficos es la siguiente: Autor. Título. Edición. (Si es la primera edición, no debe anotarse). Lugar de publicación: editor, fecha: páginas. La entrada principal se hace por el autor del capítulo, seguido del título y a continuación la referencia completa del libro, precedida de la expresión latina in.

#### **Congresos, Conferencias, Reuniones.**

Se entran por el título del congreso, seguido del número, lugar de realización y fecha.

### Tablas

Deben hacerse en hoja aparte, respetando el doble espacio, numeradas consecutivamente con números arábigos y con un título breve. Cada columna debe llevar un encabezamiento corto o abreviado. Las notas explicativas irán al pie de la página, lo mismo que la explicación de las abreviaturas no conocidas utilizadas en cada tabla. Las tablas se citarán en el texto en orden consecutivo. Si se emplean datos de otras fuentes, debe ser mencionado el agradecimiento y el permiso.

### Fotografías

Serán bien nítidas, impresas en blanco y negro o escalas de grises, adjuntando un archivo correspondiente en disquete o CD, con una resolución de salida de 300 dpi, en un tamaño no mayor al de una foto de 14 x 21 cm, en extensión **.tif / .jpeg**. Las letras, números o símbolos serán lo suficientemente grandes (cuerpo 10) para que sean legibles después de la reducción. Los títulos y las explicaciones detalladas irán aparte, en las leyendas para ilustraciones. Todas las ilustraciones deberán ir numeradas y referidas en el texto. Cuando se trate de microfotografías, se señalará la técnica utilizada, así como la escala. Los símbolos u letras deben contrastar con el fondo. En caso de enviar ilustraciones o fotografías en color, los gastos de publicación en un lugar específico de la revista irán por cuenta del autor si se considera imprescindible la inclusión de las mismas a todo color.

### Leyendas de las ilustraciones

Las leyendas deben escribirse a doble espacio, cada una en página separada, con el número correspondiente a la ilustración. Cuando se utilicen símbolos, números o letras para identificar parte de la ilustración, debe explicarse claramente en la leyenda.

### Unidades de medida

Las medidas de longitud, peso y volumen se deben informar en unidades métricas (metro, kilogramo, litro) o sus múltiplos decimales. Las temperaturas se deben consignar en grados centígrados. La presión arterial se debe dar en milímetros de mercurio. En las mediciones hematológicas y bioquímicas se ha de emplear el sistema métrico según el sistema internacional de unidades (SI). Los editores pueden solicitar que las unidades alternativas o que no sean del SI sean añadidas por autor antes de la publicación.

### Abreviaturas y siglas

Utilizar sólo la abreviatura estándar. Evitar las abreviaturas en el título y en el resumen. El término completo que está representado por una abreviatura o sigla debe preceder a su primer uso en el texto, a menos que sea una unidad estándar de medida.

---

#### Envío de trabajos a publicar:

Redactor Responsable: Dr. Diego Touya  
Departamento de Oncología  
Hospital de Clínicas «Dr. Manuel Quintela»  
Avenida Italia s/n. Montevideo, 11.600. Uruguay.  
Telefax: (598 2) 487 2075  
Correo electrónico: onco\_cli@hc.edu.uy  
Sitio web: www.oncologiamedica.hc.edu.uy

#### Contactos para publicar o patrocinar la Revista:

**Administración:** Ediciones del Trébol.  
Sra. Ana Tomeo  
Tel. (598 2) 411 3890  
Email: lhvignolo@adinet.com.uy  
**Edición:** Daniel Pereira.  
Email: dpereira.uy@gmail.com

# ASTRAZENECA: El estudio IPASS y la importancia del EGFR-TK

AstraZeneca es una de las principales empresas internacionales en el campo de la salud dedicada a la investigación, desarrollo, fabricación y comercialización de medicamentos de prescripción y la provisión de servicios de cuidados médicos. Es una de las más importantes empresas farmacéuticas del mundo con ventas de productos médicos, y es líder en las áreas de gastrointestinal, cardiovascular, sistema nervioso central, respiratorio, oncología y enfermedades infecciosas.

En el área de la Oncología se han impuesto novedades importantes entre las que destacamos que recientemente la Comisión Europea (CE) autorizó Iressa para el tratamiento de pacientes adultos con cáncer de pulmón no microcítico localmente avanzado o metastásico con mutación del receptor del factor de crecimiento epidérmico dependiente de tirosina-quinasa.

Este antineoplásico de AstraZeneca actúa inhibiendo la enzima tirosina quinasa en el receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR), bloqueando así la transmisión de las señales implicadas en el crecimiento y la diseminación de los tumores. Esta mutación aparece en algo más del 10 por ciento de los cánceres de pulmón no microcíticos.

A partir de los resultados obtenidos con el estudio IPASS se alcanzaron progresos importantes que tuvieron repercusiones en varios mercados. Uruguay no fue ajeno a esto y a partir de marzo de 2010 se logró obtener el mismo estatus de aprobación que tiene gefitinib en el mercado europeo; lo que representa un importante avance en el tratamiento de esta devastadora enfermedad.

IPASS es un estudio abierto, aleatorizado, en grupos paralelos, que evaluó la eficacia, seguridad y tolerabilidad de IRESSA frente a carboplatino / paclitaxel como tratamiento de primera línea en una población clínicamente seleccionada de pacientes asiáticos. La variable de evaluación principal de IPASS fue la supervivencia libre de progresión (el tiempo durante el cual un paciente vive sin que su tumor progrese), con el objetivo de demostrar que IRESSA no era inferior a la quimioterapia doble de carboplatino/paclitaxel.

El estudio incluyó 1.217 pacientes en Asia con cáncer de pulmón no microcítico que no habían recibido quimioterapia previa para la enfermedad avanzada; sus tumores tenían histología de tipo adenocarcinoma y los pacientes nunca habían fumado o habían fumado poco y lo habían abandonado (dejaron de fumar al menos 15 años antes y su exposición era igual o menor que 10 paquetes/año).

Aquí en Uruguay AstraZeneca ha asumido la responsabilidad social de trabajar estrechamente con la comunidad científica y autoridades sanitarias para desarrollar las plataformas de diagnóstico que permitan la determinación de esta mutación.

**INDICACIÓN APROBADA:** Indicado en tratamiento de pacientes adultos con cáncer de pulmón no microcítico localmente avanzado o metastásico con mutaciones activadoras del factor de crecimiento epidérmico (EGFR-TK)



201004IRESSA017V03

## LA PIEZA FUNDAMENTAL.