



R E V I S T A

ARGENTINA

de Cancerología

Volumen XXXIV - Nº 2 - 2006

COMISIÓN DIRECTIVA 2006-2007

Presidente

Dra. Silvia L. Jovtis

Vicepresidente

Dra. Luisa Rafailovici

Secretario General

Dr. Marcelo Blanco Villalba

Secretario de Actas

Dr. Eduardo Almira

Tesorero:

Dra. Claudia Pazos

Director de Publicaciones

Dra. Liliana C. González

Vocales titulares

Dra. Clelia Vico

Dra. Stella Maris Espora

Dra. Mónica López

Dra. Florencia Perazzo

Organo de Fiscalización

Dra. Rosa Woscoboinik de Levin

Dra. Mario F. Bruno

Past-Presidents

Dr. Norberto Brocato (1996-1997)

Dr. Antonio Guardo (1998-1999)

Dra. Silvia L. Jovtis (2000-2001)

Dra. Stella Maris Espora (2002-2003)

Dra. Clelia Vico (2004-2005)

Miembros Honorarios

Nacionales:

Dr. Carlos Reussi †

Dr. Roberto A. Garriz †

Dr. Juan J. Fontana †

Dr. Federico Pilheu

Dr. José J. Mayo

Dr. Juan J. Corbelle

Dr. Emilio Etala †

Dr. Bernardo Dosoretz

Dra. Ofelia T. de Estévez

Dr. Diego L. Perazzo

Dr. José Schavelzon

Dr. Salomón Barg †

Dr. José R. Pereira Quintana

Dr. Roberto A. Votta †

Dr. Roberto A. Estévez †

Dr. Mario F. Bruno

Dr. Amadeo Espeche

Dr. Silvio De Marco

Dr. Héctor La Ruffa

Dr. Armando Motto †

Dr. Juan Carlos Ahumada

Dr. Eleodoro Grato Bur †

Dr. Angel N. Braco †

Miembros Correspondientes

Extranjeros:

Dr. Claudio Prieto (Paraguay)

Dr. Miguel Torres (Uruguay)

Dr. Hiram Silveira Lucas (Brasil)

Dr. Gabriel Hortobagyi (Estados Unidos)

Dr. Diego Noreña (Colombia)

Dr. Natale Cascinelli (Italia)

Dr. Peter Boyle (Gran Bretaña)

Dr. Martin Mihm (Estados Unidos)

Dr. Emilio García Giralte (Francia)

Dr. Michael Katin (Estados Unidos)

Dr. Andre Murad (Brasil)

Dra. Judith Carro (Uruguay)

Dr. Adalberto Broecker Neto (Brasil)

Dr. Juvenal Oliveira Filho (Brasil)

Dr. Guillermo Ramírez (EE.UU.)

Dr. John Horton (EE.UU.)

Dra. Graciela Garton (EE.UU.)

Lic. Enf. Judith Villagra (Uruguay)

1º Filial de la SAC
USHUAIA



ASOCIACION MEDICA ARGENTINA

ORGANO DE LA
SOCIEDAD ARGENTINA DE CANCEROLOGIA
ASOCIACION CIVIL

*Editada desde 1962.
1993: Mención otorgada por la
Biblioteca de la Facultad
de Medicina de la U.B.A.*

Sociedad Argentina de Cancerología
Miembro de la Federación de Sociedades
de Cancerología del Mercosur



INDICE

EDITORIAL	63
RADIOTERAPIA MÁS CETUXIMAB PARA EL CARCINOMA DE CÉLULAS ESCAMOSAS DE CABEZA Y CUELLO	64
James A. Bonner, M.D., Paul M. Harari, M.D., Jordi Giralt, M.D., Nozar Azarnia, Ph.D., Dong M. Shin, M.D., Roger B. Cohen, M.D., Christopher U. Jones, M.D., Ranjan Sur, M.D., Ph.D., David Raben, M.D., Jacek Jassem, M.D., Ph.D., Roger Ove, M.D., Ph.D., Merrill S. Kies, M.D., José Baselga, M.D., Hagop Youssoufian, M.D., Nadia Amellal, M.D., Eric K. Rowinsky, M.D., and K. Kian Ang, M.D., Ph.D.	
CONSENSO PARA EL TRATAMIENTO DE LAS METÁSTASIS CEREBRALES	86
Alejandra Rabadán, Blanca Diez, Ana María Martínez, Julio Antico , Patricia Saidón, Silvia Christiansen, Galeno Rojas	
CÁNCER DE OVARIO Y TUMOR ESTROMAL MALIGNO DEL TRACTO GASTROINTESTINAL (GIST MALIGNO)	127
Dres. Clelia Vico, Fernanda Parenti, Liliana Zamora, Fabio Leiro, Celia Bussa, Ana Bagnati, Mónica Colusi	
ACTUALIZADOR BIBLIOGRAFICO	132
XII CONGRESO DE CANCEROLOGIA	132
INDICE DE AUTORES	135
INDICE DE TEMAS	137
TEMAS LIBRES	139





EDITORIAL

El 8 de agosto de 1947 se funda la Sociedad Argentina de Cancerología. A poco que se relea la historia de nuestra Sociedad se comprenderá la "visión holística" que tuvieron nuestros colegas de entonces.

En tanto que visionarios, crearon una Sociedad de todos para todos. Así es que nuestros presidentes fueron cirujanos, patólogos, radioterapeutas, ginecólogos y más recientemente oncólogos clínicos...

Entendieron en 1947 el concepto de "multidisciplina", su valor intrínseco, y el beneficio que esta situación conlleva para los pacientes.

Hoy, 59 años después de su primera fundación y 10 años más tarde de su refundación, la Sociedad Argentina de Cancerología realiza su XII Congreso Argentino de Cancerología, 4to Congreso Panamericano de Cancerología, 3er Congreso de la Asociación Argentina de Auditoría Oncológica, 9º Encuentro de la Federación de Sociedades de Cancerología del MERCOSUR, Chile y Bolivia, 2ª Jornada de Psicooncología y Cuidados Paliativos y 1er Simposio del Capítulo de Neurooncología.

Más allá de lo extenso del título, nuestros lectores seguramente comprenden que la Sociedad no ha perdido de vista el objetivo fundacional.

Este nuevo Encuentro reúne en sus actividades a cirujanos generales, proctólogos, cirujanos máxilo-faciales, ginecólogos, radioterapeutas, patólogos, neurólogos y neurocirujanos, oncopediatras, mastólogos, especialistas en cuidados paliativos, nutricionistas, anestesiistas, oncólogos clínicos, psiquiatras, psicooncólogos, asistentes sociales.

Porque para la Sociedad Argentina de Cancerología no existe conceptualmente hablando y actuando "el cáncer", sino que sí existe el "ser humano con cáncer" que merece el esfuerzo conjunto y armónico de todos los que hemos elegido este quehacer cotidiano.

La tarea no es sencilla, muy por el contrario es abrumadora. Y lo es en tanto y en cuanto debemos pasar de un "discurso retórico de multidisciplina" a una "realidad efectiva y eficiente de diagnóstico y tratamiento multidisciplinario".

Así es que el Comité Científico y el Comité Ejecutivo de este Congreso entendieron que el Programa de Actividades debía ser el que es. Puede parecer extraño, puede parecer inconsistente, puede asemejarse a un "mosaico de temas inconexos", puede no generar un interés generalizado y hasta puede descartarse por incoherente.

Para nuestros lectores que aún hoy mantienen su "discurso médico teórico" la Sociedad Argentina de Cancerología les aconseja no asistir, no participar, no malgastar "su valioso tiempo".

Para todos aquellos profesionales entusiastas, que creen firmemente que la medicina se ejerce entre todos con foco en el paciente y en su mismidad, en su familia, en su entorno todo y no en la enfermedad, la Sociedad los espera para que participen, opinen, propongan y actúen.

La Sociedad fue fundada y refundada para estos últimos...

Dra. Silvia L. Jovtis
Presidente SAC



Radioterapia más cetuximab para el carcinoma de células escamosas de cabeza y cuello

James A. Bonner, M.D., Paul M. Harari, M.D.,
Jordi Giralt, M.D., Nozar Azarnia, Ph.D.,
Dong M. Shin, M.D., Roger B. Cohen, M.D.,
Christopher U. Jones, M.D., Ranjan Sur, M.D.,
Ph.D., David Raben, M.D., Jacek Jassem,
M.D., Ph.D., Roger Ove, M.D., Ph.D., Merrill S.
Kies, M.D., José Baselga, M.D., Hagop Yous-
soufian, M.D., Nadia Amellal, M.D., Eric K.
Rowinsky, M.D., and K. Kian Ang, M.D., Ph.D.*

Del Departamento de Medicina, Universidad de Alabama, Birmingham (JAB, RO); el Departamento de Oncología Humana, Universidad de Wisconsin, Madison (PMH); los Servicios de Oncología con Radiación (JG) y Oncología (JB), Vall d'Hebron Universidad Hospital, Barcelona; ImClone Systems, New York (NA, HY, EKR); las Divisiones de Medicina del Cáncer (DMS, MSK) y Oncología con Radiación (KKA), Universidad de Texas, MD Anderson Cancer Center, Houston; Departamento de Medicina, Universidad de Virginia, Charlottesville (RBC); Asociaciones Radiológicas de Sacramento, Sacramento, Calif. (CUJ); Departamento de Oncología con Radiación; Universidad de Witwatersrand, Johannesburg (R.S.); Departamento de Oncología con Radiación, Universidad de Colorado, Aurora (D.R.); Departamento de Oncología y Radioterapia, Universidad Médica de Gdansk, Gdansk, Polonia (JJ); y Merck, Darmstadt, Alemania, (NA).

*Los investigadores y los centros que participaron en este estudio se encuentran listados en el Apéndice.

RESUMEN

ANTECEDENTES

Se realizó un estudio multinacional, randomizado, para comparar la radioterapia sola con radioterapia combinada con cetuximab, un anticuerpo monoclonal contra el receptor del factor de crecimiento epidérmico, en el tratamiento del carcinoma de células escamosas de cabeza y cuello localmente avanzado.

MÉTODO

Los pacientes con cáncer de cabeza y cuello localmente avanzado fueron asignados en forma aleatoria al tratamiento con dosis elevadas de radioterapia sola (213 pacientes) o dosis elevadas de radioterapia más cetuximab en forma semanal (211 pacientes), a una dosis inicial de 400 mg/m² de superficie corporal, seguido por 250 mg/m² en forma semanal durante el tratamiento con radioterapia. El objetivo primario fue la duración del control de la enfermedad locorregional; los objetivos secundarios fueron la supervivencia global, la supervivencia libre de progresión, la tasa de respuesta y la seguridad.

RESULTADOS

La duración media del control locorregional fue de 24,4 meses entre los pacientes tratados con cetuximab combinado con radioterapia y de



14,9 meses entre los que recibían radioterapia sola (índice de riesgo para la progresión locorregional o muerte, 0,68; $P=0,005$). Con un seguimiento medio de 54,0 meses, la duración media de la supervivencia global fue de 49,0 meses para los pacientes tratados con la terapia combinada y de 29,3 meses para los tratados con radioterapia sola (índice de riesgo de muerte, 0,74; $P=0,03$). La radioterapia combinada con cetuximab prolongó significativamente la supervivencia libre de progresión (índice de riesgo para la progresión de la enfermedad o muerte, 0,70; $P=0,006$). Con la excepción de la erupción similar al acné y las reacciones por infusión, la incidencia de los efectos tóxicos de grado 3 o de mayor grado, incluyendo mucositis, no mostró diferencias significativas entre los dos grupos.

CONCLUSIONES

El tratamiento del cáncer de cabeza y cuello locorregionalmente avanzado, con la combinación concomitante de altas dosis de radioterapia más cetuximab mejora el control locorregional y reduce la mortalidad, sin aumentar los efectos tóxicos comunes asociados con la radioterapia para la cabeza y cuello. (Clinical Trials Gov number, NCT00004227)

El tratamiento del carcinoma locorregionalmente avanzado de células escamosas de cabeza y cuello (en adelante denominado cáncer de cabeza y cuello) ha evolucionado gradualmente desde la cirugía, como el principio fundamental del tratamiento, a la radioterapia, como el tratamiento principal.¹⁻⁶ Más recientemente, se han obtenido beneficios adicionales con la radioterapia de fraccionamiento (radioterapia de fraccionamiento acelerado o hiperfraccionada) y con radioterapia combinada con quimioterapia (quimioradioterapia).⁵⁻¹¹ El valor de la quimioradioterapia, sin embargo, está compensado por la toxicidad incrementada y a menudo prohibitiva, en particular entre los pacientes con condiciones médicas coexistentes y estado de actividad disminuida.^{6,12}

El receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR, por sus siglas en inglés), miembro de la familia ErbB del receptor de las tirosinas kinasas es anormalmente activado en los tipos de cáncer epitelial, incluyendo el de cabeza y cuello.^{13,14} Las células de casi todos estos neoplasmas expresan elevados niveles de EGFR, característica asociada con un pobre resultado clínico.^{13,15-20} La radiación aumenta la expresión de EGFR en las células cancerígenas, y el bloqueo de la señal de EGFR sintetiza células a los efectos de la radiación.^{21,22}

Cetuximab (Erbitux, ImClone Systems), anticuerpo monoclonal IgG1 contra el dominio de unión de ligandos del EGFR, aumenta los efectos citotóxicos de la radiación en el carcinoma de células escamosas.²³⁻²⁷ En un estudio preliminar de radioterapia más cetuximab en pacientes con cáncer de cabeza y cuello locorregionalmente avanzado, el régimen fue bien tolerado, y todos los pacientes evaluados tuvieron una regresión parcial o total.²⁸ Cetuximab como agente simple o combinado con cisplatino también fue asociado con índices de regresión del tumor clínicamente significativos en pacientes con cáncer de cabeza y cuello refractario al platino.^{29,30} Por estas razones, realizamos un estudio randomizado de fase 3 para determinar los efectos de agregar cetuximab a la radioterapia en el tratamiento de pacientes con cáncer de cabeza y cuello locorregionalmente avanzado.

PACIENTES

Para este estudio internacional de fase 3 se eligieron pacientes con carcinoma mensurable, no metastático, de estadio III ó IV, de células escamosas de orofaringe, hipofaringe o laringe. Los criterios para la elección incluían también la conveniencia médica para la radioterapia definitiva, un valor del índice del estado de rendimiento de Karnofsky de al menos 60%, y función hematopoyética, hepática y renal normal. Los pacientes no eran elegibles si habían teni-



do previamente cáncer o habían recibido quimioterapia dentro de los tres años precedentes, o si habían sido sometidos a una cirugía o habían recibido con anterioridad radioterapia para el cáncer de cabeza y cuello. No se requirió como criterio de elección la expresión de EGFR del tumor, pero se obtuvieron muestras para este propósito. El protocolo fue aprobado por los comités de revisión ética en las instituciones participantes, y todos los pacientes presentaron un consentimiento por escrito.

Todos los pacientes fueron sometidos a screening dentro de las dos semanas anteriores al comienzo del tratamiento. Se evaluó la enfermedad primaria mediante un completo examen de cabeza y cuello, que incluía panendoscopía. Los tumores primarios y los nódulos linfáticos comprometidos fueron estadificados de acuerdo con la clasificación de 1998 de la American Joint Committee of Cancer.³¹ Se obtuvieron radiografía de tórax y tomografía computada (TC) o imágenes por resonancia magnética (RNM) de cabeza y cuello. Se recomendó gastrostomía endoscópica percutánea.

TRATAMIENTO

Se aplicó radioterapia de cabeza y cuello con intención curativa (curso de tratamiento de siete a ocho semanas) a los pacientes de ambos grupos del ensayo. Se requirió a los investigadores que seleccionaran uno de tres regímenes de fraccionamiento de radioterapia, como se detalla en la Tabla 1, antes del registro del paciente. Las áreas nodales no comprometidas del cuello fueron tratadas con 50 a 54 Gy, dependiendo del régimen de fraccionamiento utilizado. La enfermedad nodal voluminosa recibió la misma dosis que el tumor primario. Si al momento del registro, un investigador estipulaba la necesidad de la disección del cuello en los pacientes con enfermedad del cuello N2 o N3 (recomendando formalmente la realización de tal disección cuatro a ocho semanas después de haber completado la radioterapia), la

dosis administrada a los nódulos linfáticos comprometidos fue de 60 Gy. En caso de dolor incontrolable, se permitió un máximo de dos pausas del tratamiento de cinco días, después de haber contactado al presidente del estudio (Dr. Bonner).

En el grupo asignado para recibir radioterapia más cetuximab, la administración intravenosa de cetuximab fue iniciada una semana antes de la radioterapia, a una dosis de carga de 400 mg/m² de superficie corporal, durante un período de 120 minutos, seguida por infusiones semanales de 60 minutos de 250 mg/m² durante el tratamiento con radioterapia. La premedicación consistía en difenhidramina intravenosa (50 mg) o un equivalente del receptor antagonista de histamina H1. Antes de la dosis inicial, se infundió una dosis de prueba de 20 mg durante un período de 10 minutos, seguido por un período de observación de 30 minutos. Cetuximab fue discontinuado en caso de reacciones de hipersensibilidad de grado 3 ó 4, pero no fue demorado debido a efectos tóxicos relacionados con la radiación, ni fue postergada la radioterapia debido a efectos tóxicos relacionados con cetuximab.

La garantía de la calidad de la radioterapia incluía una revisión central rápida al comienzo del tratamiento y una revisión final después de haber completado el mismo. La revisión rápida requería que el investigador presentara el plan inicial del tratamiento de radiación (que consistía en los diagramas de la enfermedad, un plan para el tratamiento completo, cálculos dosimétricos, radiografía de simulación de todos los campos proyectados, radiografías de verificación del haz de los campos iniciales e informes de TC e RNM) dentro de los cinco días posteriores al inicio del tratamiento. Después de la revisión rápida, se alertó a los investigadores sobre posibles desviaciones del protocolo de tratamiento y se hicieron recomendaciones para seguir sus indicaciones. Los informes del tratamiento completo, los cálculos dosimétricos finales, todas las radiografías de verificación del haz y las distribuciones isodósi-



cas compuestas en tres planos fueron presentadas para la revisión final, para permitir determinar si los investigadores habían cumplido con el plan de tratamiento inicial. El presidente del estudio la revisó todos los casos, con excepción de los de su propia institución, que fueron revisados por sus copresidentes. Los casos se clasificaron como "obediente" o como que

toria clínica, el examen físico, las imágenes por TC o RNM de la cabeza y cuello, y si estuvieran indicados: examen por fibra óptica, biopsias y otros estudios por imágenes relevantes, se realizaron en la semana 4 (excepto TC o RNM) y en la semana 8 después de la radioterapia, cada cuatro meses de ahí en adelante, por el término de 2 años, y luego semi-anualmente

Tabla 1. Regímenes de radioterapia

Régimen	Dosis total de radiación	Fracciones una vez por día	Fracciones dos veces por día
Una vez por día	70,0 Gy en 35 fracciones	2,0 Gy/fracción; 5 fracciones/semana por 7 semanas	No aplicable
Dos veces por día	72,0-76,8 Gy en 60-64 fracciones	No aplicable	1,2 Gy/fracción; 10 fracciones/semana por 6,0-6,5 semanas
Refuerzo concomitante	72,0 Gy en 42 fracciones	32,4 Gy; 1,8 Gy/fracción; 5 fracciones/semana por 3,6 semanas	Dosis de la mañana: 21,6 Gy; 1,8 Gy/fracción; 5 fracciones/semana por 2,4 semanas Dosis de la tarde: 18,0 Gy; 1,5 Gy/fracción; 5 fracciones/semana por 2,4 semanas

incluían una "desviación menor/leve", una "desviación importante aceptable", o una "desviación importante inaceptable", de acuerdo con los criterios del Grupo de Oncología de Terapia por Radiación (GOTR),³² con revisiones que consistían en prácticas modernas de radioterapia.³³

EVALUACIONES

Durante la radioterapia, se completaron semanalmente los siguientes datos: historia clínica, examen físico, control de reacciones adversas, de rutina hematológica y variables químicas. La evaluación de la enfermedad, que incluía la his-

durante 3, 4 y 5 años. Los efectos tóxicos agudos fueron evaluados en la semana ocho después del tratamiento, y los efectos tardíos de la radiación fueron evaluados usando las escalas de toxicidad de GOTR.

DISEÑO DEL ESTUDIO

Los pacientes fueron estratificados de acuerdo con el índice de Karnofsky (60 a 80% vs. 90 a 100%; números mayores indican un mejor índice), compromiso nodal (N0 vs N+), estadio del tumor (T1-T3 vs T4), y el régimen de fraccionamiento de radiación (refuerzo concomitante vs. una vez por día vs. dos veces por día). En la



asignación aleatoria de los pacientes para recibir radioterapia sola o radioterapia más cetuximab se utilizó un método de minimización.³⁴

El objetivo primario fue la duración del control locorregional, definido como la ausencia de progresión de la enfermedad locorregional en las visitas de seguimiento programadas. Para asegurar la consistencia y objetividad de los resultados, los datos generados por los investigadores fueron presentados para una revisión ciega, realizada por un Comité independiente de expertos, de acuerdo con las guías uniformes elaboradas. El Comité determinó las fechas de la primera progresión o recurrencia locorregional documentada, una primera metástasis a distancia documentada o un segundo tumor primario. Los objetivos secundarios incluyeron supervivencia global, supervivencia libre de progresión, la tasa de respuesta general, y seguridad. Las valoraciones de las respuestas de los investigadores durante el primer año fueron usadas para inferir la mejor respuesta general. La respuesta fue considerada completa si no se podía detectar enfermedad alguna y fue considerada parcial, si había una reducción de al menos 50% en la suma de los productos bidimensionales de las mediciones de las lesiones. Las respuestas completas y parciales requerían confirmación después de un mínimo de cuatro semanas.

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Se esperaba que los pacientes tratados con radioterapia sola presentaran un índice de control locorregional del 44% al año, de acuerdo con los datos históricos.^{10,32,35}

Se suponía que el tratamiento combinado con cetuximab produjera un índice de control locorregional al año, del 57% o mayor.^{32,36} Asumiendo un índice de riesgo constante con un índice uniforme de aumento para un período de 18 meses y un tiempo de seguimiento adicional de 12 meses, calculamos que 208 pacientes por grupo de tratamiento le aportaría al estudio el

90% del poder para detectar una diferencia en la duración del control locorregional, a un 5% de nivel de significancia con el uso de un test log-rank de dos caminos.

Se realizaron evaluaciones de eficacia sobre una base de intención de tratamiento. La duración del control locorregional fue definida como el tiempo desde la randomización hasta la primera progresión o recurrencia documentada de la enfermedad locorregional o hasta la muerte por cualquier causa. El tiempo de supervivencia libre de progresión fue calculado desde el día de la randomización hasta la primera progresión documentada (locorregional o a distancia) o hasta la muerte por cualquier causa. La supervivencia global fue calculada desde el momento de la randomización hasta la muerte por cualquier causa.

Se estimó la distribución de las variables tiempo-eventos mediante el método de Kaplan-Meier; se compararon los efectos del tratamiento usando un test log-rank estratificado y se utilizó un test Z para comparar las tasas de tres años entre los grupos de tratamientos. El método de regresión de Cox fue usado para estimar el índice de riesgo. Se compararon las tasas de respuesta entre los grupos de tratamiento mediante la prueba de Cochran-Mantel-Haenszel.

El estudio fue diseñado por ImClone Systems y por el director del estudio en colaboración con los investigadores líderes y fue dirigido por ImClone Systems y Merck. ImClone Systems recogió y analizó los datos. El artículo fue escrito por el Dr. Bonner con la asistencia de otros autores, quienes verifican la exactitud e integridad de la presentación de datos y análisis.

RESULTADOS

CARACTERÍSTICAS DE LOS PACIENTES

Entre abril de 1999 y marzo de 2002, 424 pacientes provenientes de 73 centros en los Estados Unidos y otros 14 países fueron asignados en forma aleatoria para recibir altas



dosis de radioterapia sola (213) o altas dosis de radioterapia más cetuximab (211). Los grupos de tratamiento fueron equilibrados respecto de las características demográficas y relacionadas con el tumor (Tabla 2). Se analizó la expresión de EGFR en las muestras tumorales del 81% y 79% de los pacientes en el grupo de radioterapia sola y en el grupo de tratamiento combinado, respectivamente. La expresión de EGFR fue detectado en todas las muestras de los tumores de los pacientes en el grupo de radioterapia más cetuximab y en todas, menos tres, de las muestras de los pacientes tratados con radioterapia sola (Tabla 2). La distribución de los tumores basada en las proporciones de las células tumorales con expresión de EGFR resultó casi idéntica en los grupos de tratamiento.

Teniendo en cuenta los esquemas de fraccionamiento de radiación, el refuerzo concomitante fue más frecuentemente seleccionado (56%), seguido del fraccionamiento de una vez al día (26%) y el fraccionamiento de dos veces al día (18%).

ACATAMIENTO

Cuatro pacientes fueron asignados en forma aleatoria a un grupo de estudio pero no recibieron tratamiento. Fueron incluidos en los análisis de eficacia pero excluidos de los análisis de seguridad. Otros tres pacientes discontinuaron el tratamiento después de una dosis de cetuximab, sin ninguna de radioterapia.

La revisión final de la radioterapia reveló que el término medio y la mediana de la dosis para los regímenes de una vez a día, dos veces al día y de refuerzo concomitante fueron de 67,5 y 70,0 Gy; 74,2 y 74,4 Gy y 71,2 y 72,0 Gy, respectivamente, sin diferencias entre los dos grupos de tratamiento. El acatamiento también fue equilibrado: en general, 44% de los pacientes fueron tratados como estaba estipulado, 31% recibió tratamiento con variaciones menores, y 12% recibió tratamiento con variaciones importantes

aceptables. Se observaron variaciones importantes inaceptables en el 6% de los pacientes asignados en forma randomizada a la radioterapia sola y 4% de los asignados a la terapia combinada, y 6% y 9% de los pacientes en esos grupos, respectivamente, no pudieron ser evaluados para radiación. Un total de 208 pacientes fueron tratados con cetuximab, y 90% de ellos recibieron todas las dosis planeadas (número medio de dosis: 8).

Se planificaron disecciones de cuello para el 36% de los pacientes y se realizaron en el 25%, con tasas idénticas en los dos grupos de tratamiento. El uso de cirugía de rescate y la subsiguiente quimioterapia también fue bien compensada entre los grupos de tratamiento.

EFICACIA

La duración del control de la enfermedad locorregional fue significativamente más extensa entre los pacientes tratados con radioterapia más cetuximab, que entre los tratados con radioterapia sola (índice de riesgo para la progresión locorregional o muerte, 0,68; intervalo de confianza del 95%, 0,52 a 0,89; $p=0,005$) (Tabla 3 y Figura 1). La duración media del control locorregional fue de 24,4 meses con la terapia combinada y de 14,9 meses con la radioterapia sola. Los índices de control locorregional de uno, dos y tres años obtenidos con la radioterapia combinada con el cetuximab (63, 50 y 47%), resultaron significativamente mayores que los obtenidos con la radioterapia sola (55, 41 y 34%, respectivamente; $P<0,01$ para la comparación de los tres años). En general, el agregado de cetuximab a altas dosis de radioterapia dio como resultado una reducción del 32% del riesgo de progresión locorregional.

Tal como se observa en la Tabla 3 y en la Figura 2, la diferencia en las estimaciones de Kaplan-Meier de la supervivencia global favoreció la combinación de radioterapia más cetuximab. Con un seguimiento medio de 54,0 meses, el tiempo de supervivencia medio fue



Tabla 2. Características de los pacientes*

Características	Radioterapia sola (N=213)	Radioterapia más cetuximab (N=211)	Valor P
Edad – años			0,24†
Valor medio	58	56	
Rango	35-83	34-81	
Sexo – nro. (%)			0,72
Masculino	169 (79)	171 (81)	
Femenino	44 (21)	40 (19)	
Índice de Karnofsky – nro. (%)‡			0,47§
60	6 (3)	6 (3)	
70	16 (8)	15 (7)	
80	49 (23)	42 (20)	
90	103 (49)	113 (54)	
100	38 (18)	34 (16)	
Sitio del tumor primario – nro. (%)			0,25
Orofaringe	135 (63)	118 (56)	
Laringe	51 (24)	57 (27)	
Hipofaringe	27 (13)	36 (17)	
American Joint Committee on Cancer Estadio – nro. (%)			0,74
III	52 (24)	55 (26)	
IV	161 (76)	156 (74)	
Estadio del tumor			0,83
T1	17 (8)	13 (6)	
T2	50 (23)	50 (24)	
T3	81 (38)	85 (40)	
T4	65 (31)	62 (29)	
Tx	0	1 (<1)	
Estadio ganglionar			0,62
N0	38 (18)	42 (20)	
N1	39 (18)	42 (20)	
N2a	21 (10)	12 (6)	
N2b	47 (22)	48 (23)	
N2c	44 (21)	52 (25)	
N3	24 (11)	15 (7)	
EGFR immunostaining – nro. (%)			0,66
≤ 50% de células positivas	89 (42)	91 (43)	
>50% de células positivas	81 (38)	75 (36)	
Desconocido	40 (19)	45 (21)	
Indetectable	3 (1)	0	

*Los porcentajes pueden no totalizar 100 debido al redondeo. Los valores P fueron determinados mediante la prueba exacta de Fisher.

† El valor P es para la comparación entre los pacientes menores de 60 años y aquellos de 60 años o mayores.

‡ El índice fue desconocido para un paciente en cada grupo.

§ El valor P es para la comparación entre los índices de 60, 70 u 80, y los de 90 ó 100.

¶ El valor P es para la comparación entre la positividad del 50 por ciento o menos, y la positividad de más del 50 por ciento.



de 49,0 meses entre los pacientes tratados con la terapia combinada y de 29,3 meses entre los que recibieron radioterapia sola ($P=0,03$). Los índices de supervivencia de dos años (62% vs. 55%) y de tres años (55% vs. 45%) también favoreció el régimen combinado ($P=0,05$ para la comparación a los tres años).

Hubo una reducción del 26% de riesgo de muerte en el grupo que recibió radioterapia más cetuximab, comparado con el grupo que recibió radioterapia sola (índice de riesgo, 0,74; intervalo de confianza de 95%, 0,57 a 0,97). La supervivencia media libre de progresión fue de 17,1 meses entre los pacientes tratados con radioterapia más cetuximab y de 12,4 meses entre los tratados con radioterapia sola. El riesgo de progresión de la enfermedad resultó también significativamente más bajo en el grupo de tratamiento combinado (índice de riesgo, 0,70; intervalo de confianza de 95%, 0,54 a 0,90; $P=0,006$). Los índices de supervivencia libre de progresión a los dos y tres años fueron de 46 y 42%, respectivamente, con radioterapia más cetuximab, y de 37 y 31% con radioterapia sola ($P=0,04$ para la comparación a los tres años). También hubo una diferencia significativa en el mejor índice de respuesta general (el índice de respuesta completa y parcial), tal como fuera evaluada por el investigador, a favor del tratamiento combinado (74% vs. 64%; razón de probabilidades, 0,57; intervalo de confianza de 95%, 0,36 a 0,90; $P=0,02$).

La Tabla 3 muestra el efecto del tratamiento sobre la duración del control locorregional y supervivencia, según el estadio del tumor, la ubicación del tumor y el tipo de tratamiento de radiación. Casi todos los índices de riesgo favorecieron el tratamiento combinado; sin embargo, el estudio no tuvo el poder de detectar las diferencias entre los subgrupos.

Los índices acumulativos de incidencia de metástasis a distancia al año y a los dos años fueron similares en los dos grupos (Tabla 3). Los sitios más comunes de metástasis fueron el pulmón (70%) y los huesos (22%). Dos años después del tratamiento, se desarrollaron

segundos tipos de cáncer primario, en su mayoría en el pulmón, en el 5% de los pacientes sometidos a radioterapia sola y en el 8% de los que recibían tratamiento combinado.

SEGURIDAD

Cuatro pacientes discontinuaron el cetuximab a causa de las reacciones de hipersensibilidad después de la dosis de prueba o de la primera dosis. De otros nueve pacientes que discontinuaron el cetuximab, ocho lo hicieron debido a una erupción similar al acné de grado 3. Menos del 5% de los pacientes requirieron una reducción de la dosis; el tratamiento fue demorado al menos cuatro días en el 14%, más comúnmente debido a la erupción provocada por el cetuximab.

En la Tabla 4 se observan las reacciones adversas agudas que ocurrieron en al menos 10% de los pacientes en cualquiera de los grupos de tratamiento, sin importar la causa. Con la excepción de la erupción cutánea similar al acné y las reacciones relacionadas a la infusión, los índices de incidencia de las reacciones graves (grados 3, 4 y 5) fueron similares en los dos grupos de tratamiento. Cetuximab no exacerbó en forma notable los efectos tóxicos comunes asociados con la radioterapia de cabeza y cuello, incluyendo mucositis, xerostomía, disfagia, dolor, pérdida de peso, y deterioro del estado de actividad.

Se informaron efectos graves tardíos relacionados a la radiación en aproximadamente 20% de los pacientes de cada grupo. Los sitios más comúnmente afectados fueron el esófago, las glándulas salivales, laringe, membranas mucosas, tejidos subcutáneos, huesos, y piel. Doce pacientes en el grupo de radioterapia y 11 en el grupo de tratamiento combinado, murieron dentro de los 60 días después de la última radioterapia o tratamiento con cetuximab. Ninguna de las muertes estuvo relacionada con el cetuximab.



Tabla 3. Eficacia antitumoral

Variable	Radioterapia sola (N=213)	Radioterapia más cetuximab (N=211)	Índice de riesgo (IC 95%)*	Valor P†
Control locorregional				
Duración media (meses)	14,9	24,4	0,68 (0,52-0,89)	0,005
Índice a los 2 años (%)	41	50		
Duración media según el sitio (meses) ‡				
Orofaringe	23,0	49,0	0,61	
Laringe	11,9	12,9	0,69	
Hipofaringe	10,3	12,5	0,92	
Duración media según el estadio (meses)‡				
Estadio II	16,2	38,9	0,69	
Estadio IV	13,5	20,9	0,73	
Supervivencia libre de progresión				
Duración media (meses)	12,4	17,1	0,70 (0,54-0,90)	0,006
Índice a los 2 años (%)	37	46		
Supervivencia general§				
Duración media (meses)	29,3	49,0	0,74 (0,57-0,97)	0,03
Índice a los 2 años (%)	45	55		
Duración media según el sitio (meses) ‡				
Orofaringe	30,3	>66,0	0,62	
Laringe	31,6	32,8	0,87	
Hipofaringe	13,5	13,7	0,94	
Duración media según el estadio (meses)‡				
Estadio II	42,9	55,2	0,77	
Estadio IV	24,2	47,4	0,77	
Duración media según el régimen de radioterapia (meses)¶				
Una vez al día	15,3	18,9	1,01	
Dos veces al día	53,3	58,9	0,74	
Refuerzo concomitante	31,0	>66,0	0,64	
Incidencia acumulativa de metástasis a distancia				
Índice al año (%)	10	8		
Índice a los 2 años	17	16		

* El índice de riesgo es para el resultado en el grupo asignado a radioterapia más cetuximab comparado con el grupo asignado a radioterapia sola. Los resultados fueron los siguientes: progresión de la enfermedad locorregional o muerte (en el análisis del control locorregional), progresión de la enfermedad o muerte (en el análisis de la supervivencia libre de progresión), y muerte (en el análisis de supervivencia general). IC denota el intervalo de confianza.

† Los valores P fueron calculados usando el test *log-rank* de dos lados.

‡ En la Tabla 2 se muestra el número de pacientes analizado por grupo.

§ El término medio del seguimiento fue de 54,0 meses en ambos grupos.

¶ El análisis incluyó la siguiente cantidad de pacientes: 55, 37 y 120 pacientes bajo el tratamiento de una vez al día, dos veces al día y de refuerzo concomitante, respectivamente, en el grupo asignado a radioterapia sola y 50, 38 y 117 pacientes, respectivamente, en el grupo asignado a radioterapia más cetuximab.



Tabla 4. **Efectos adversos***

Efecto adverso	Radioterapia sola (N=212)		Radioterapia más Cetuximab (N=208)		Valor P†	
	Todos los grados%	Grados 3-5 %	Todos los grados %	Grados 3-5 %	Todos los grados %	Grados 3-5 %
Mucositis	94	52	93	56	0,84	0,44
Erupción cutánea similar al acné	10	1	87	17	<0,001	<0,001
Dermatitis por radiación	90	18	86	23	0,24	0,27
Pérdida de peso	72	7	84	11	0,005	0,12
Xerostomia	71	3	72	5	0,83	0,32
Disfagia	63	30	65	26	0,68	0,45
Astenia	49	5	56	4	0,17	0,64
Náusea	37	2	49	2	0,02	1,00
Constipación	30	5	35	5	0,35	1,00
Alteración del gusto	28	0	29	0	0,83	-
Vómitos	23	4	29	2	0,18	0,42
Dolor	28	7	28	6	1,00	0,84
Anorexia	23	2	27	2	0,26	1,00
Fiebre	13	1	26	1	0,001	1,00
Faringitis	19	4	26	3	0,10	0,80
Deshidratación	19	8	25	6	0,16	0,57
Candidiasis oral	22	0	20	0	0,63	-
Tos	19	0	20	<1	1,00	0,50
Alteración de la voz	22	0	19	2	0,47	0,06
Diarrea	13	1	19	2	0,11	0,50
Cefalea	8	<1	19	<1	0,001	1,00
Prurito	4	0	16	0	<0,001	-
Reacción por la infusión	2	0	15	3	<0,001	0,01
Insomnio	14	0	15	0	0,89	-
Dispepsia	9	1	14	0	0,13	0,50
Espujo aumentado	15	1	13	<1	0,78	0,62
Infección	9	1	13	1	0,28	1,00
Ansiedad	9	1	11	<1	0,75	1,00
Escalofríos	5	0	11	0	0,03	-
Anemia	13	6	3	1	<0,001	0,006

* Efectos adversos que ocurrieron en al menos 10% de pacientes en cualquiera de los grupos mostrados, sin importar la causa.

† Los valores P fueron determinados usando el test exacto de Fisher.

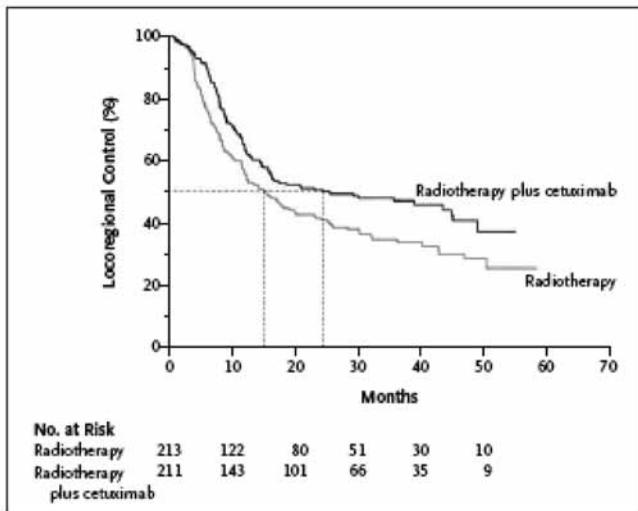


Figura 1. Estimados Kaplan-Meier de control loco-regional entre todos los pacientes asignados en forma aleatoria al tratamiento de radioterapia más cetuximab o radioterapia sola.

El índice de riesgo para la progresión loco-regional o muerte en el grupo de radioterapia más cetuximab, comparado con el grupo de radioterapia sola fue 0,68 (intervalo de confianza de 95, 0,52 a 0,89; P=0,005 por el test log-rank). Las líneas de puntos indican las duraciones medias del control loco-regional.

(Control Loco-regional (%) vs. Meses)

(Nro. en riesgo: Radioterapia / Radioterapia más Cetuximab)

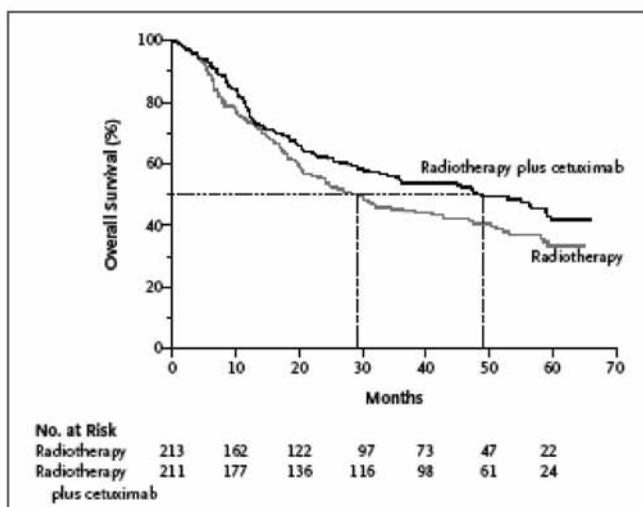


Figura 2. Estimados Kaplan-Meier de supervivencia global entre todos los pacientes asignados en forma aleatoria al tratamiento de radioterapia más cetuximab o radioterapia sola.

El índice de riesgo para la muerte en el grupo de radioterapia más cetuximab comparado con el grupo de radioterapia sola fue de 0,74 (intervalo de confianza de 95, 0,57 a 0,97; P=0,03 por el test log-rank). Las líneas de puntos indican el tiempo medio de supervivencia.

(Supervivencia general (%) vs. Meses)

(Nro. en riesgo: Radioterapia / Radioterapia más Cetuximab)



DISCUSIÓN

Una característica excepcional de este ensayo randomizado de fase 3, llevado a cabo entre pacientes con cáncer de cabeza y cuello tratados con intención de cura, fue el hallazgo de la ventaja de la supervivencia asociado con el uso de un agente molecular, cetuximab, suministrado conjuntamente con la radiación. Descubrimos que el agregado de cetuximab a elevadas dosis de radioterapia aumentaba significativamente, tanto la duración del control de la enfermedad locorregional como la supervivencia entre los pacientes con cáncer de cabeza y cuello locorregionalmente avanzado. Estos beneficios fueron obtenidos sin los efectos tóxicos prohibitivos, a menudo asociados a la radioterapia de cabeza y cuello. Además, el tratamiento concomitante con radioterapia y cetuximab no afectó adversamente la conclusión oportuna de la radioterapia definitiva. Las mejoras de los resultados obtenidos con radioterapia más cetuximab, comparado con radioterapia sola (beneficio de supervivencia absoluto, 10% a los tres años), resulta favorable con mayores incrementos en eficacia que han sido demostrados para la quimioradioterapia, comparado con radioterapia sola.^{11,37-39}

La superioridad del régimen de cetuximab más radioterapia utilizado no puede ser atribuido al bajo rendimiento del grupo de radioterapia; los resultados de eficacia de este grupo fueron similares a los resultados con radioterapia sola en los otros ensayos contemporáneos internacionales.^{10,40-43} Aunque en algunos ensayos se han encontrado índices de control apenas más altos con la radioterapia sola,⁴⁴ nuestros resultados son similares o superiores a los resultados de la mayoría de los otros ensayos que utilizaron esquemas de fraccionamiento de radioterapia y dosis totales similares (70 a 75 Gy).^{10,38-41,43,45} Además, las curvas de Kaplan-Meier para el control locorregional y la supervivencia mantienen una separación constante, lo cual sugiere que los efectos de la adición de un curso fijo de tratamiento de cetuximab a la

radioterapia persiste al menos por varios años después de haber completado el tratamiento. Sin embargo, debido a que el número de pacientes, con una supervivencia de cinco años después de la finalización del tratamiento, es pequeña, resulta esencial un seguimiento adicional.

¿Cómo se encuadran nuestros hallazgos en los protocolos actuales para el tratamiento del cáncer de cabeza y cuello? Durante muchos años, la radioterapia ha sido una opción aceptable para pacientes con cáncer de cabeza y cuello locorregionalmente avanzado. Actualmente, se ha comprobado que la quimioradioterapia mejora el control locorregional o la supervivencia con la radioterapia sola en grupos selectos de pacientes.^{11,46} Tales regímenes combinados, sin embargo, están asociados con elevados índices de mucositis grave y prolongada y una necesidad incrementada de apoyo nutricional y procedimientos invasivos para ese propósito.¹⁰ Los efectos tóxicos tardíos, en particular la disfunción al tragar, también resultan comunes.^{12,43,47-49} Un número considerable de pacientes con cáncer de cabeza y cuello han reducido el estado de rendimiento o las condiciones coexistentes, y estos pacientes pueden ser particularmente propensos a estos efectos adversos.^{12,43,47-49} En nuestro estudio, que incluyó pacientes con estado de rendimiento valorado por índice de Karnofsky que oscilaba entre 60 a 100%, el uso de la radioterapia más cetuximab no estuvo asociado con un exceso de efectos tóxicos graves, lo que indica que estos resultados son aplicables a la mayoría de pacientes con enfermedad locorregionalmente avanzada. Un metaanálisis ha sugerido que los regímenes agresivos de radioterapia de fraccionamiento alterado (radioterapia de fraccionamiento acelerado o hiper-fraccionamiento) sin quimioterapia mejora la supervivencia general,⁵⁰ y resulta controversial si el agregado de la quimioterapia aumenta la eficacia de la radioterapia por fraccionamiento alterado.^{44,51} Por ejemplo, en un ensayo randomizado con radioterapia dos veces al día (dosis total, 70 Gy) más quimio-



rapia (cisplatino más fluorouracilo), comparado con radioterapia dos veces al día (dosis total, 75 Gy) sin quimioterapia, la quimioradioterapia mejoró la duración del control locorregional y la supervivencia, con beneficios absolutos a los tres años del 26% ($P=0,01$) y del 21% ($P=0,07$), respectivamente.¹⁰ Sin embargo, otro ensayo de fase 3 que evaluó la quimioterapia combinada con radioterapia de dosis elevada por fraccionamiento, comparado con radioterapia sola, mostró aumentos absolutos en la duración del control locorregional y supervivencia a los dos años, del 6% y 9% ($P>0,10$ para ambas comparaciones), respectivamente.³⁹ La toxicidad generalmente mayor de regímenes de radioterapia por fraccionamiento alterado limita las mejorías incrementales en la eficacia ganada por el agregado de la quimioterapia. Por el contrario, cetuximab puede lograr posibles ganancias adicionales en cuanto a la eficacia de los regímenes de quimioradioterapia para el cáncer de cabeza y cuello.

En conclusión, cetuximab más radioterapia resulta superior a la radioterapia sola al aumentar la duración del control locorregional y la supervivencia en el cáncer de cabeza y cuello locorregionalmente avanzado. Este régimen representa una nueva opción terapéutica para la mayoría de los pacientes con cáncer de cabeza y cuello locorregionalmente avanzado y proporciona la base para estudios adicionales que apuntan a una mejoría en el resultado de esta enfermedad. Están garantizados ensayos bien diseñados que comparan este régimen con otras formas de quimioradioterapia. En ausencia de estas comparaciones, los médicos y pacientes deben plantear los riesgos y beneficios de cada régimen sobre la base de cada caso en forma individual.

Patrocinado por ImClone Systems (New York) y Merck (Darmstadt, Alemania). Las enfermeras de investigación del MD Anderson Cancer Center recibieron apoyo parcial a través de una subvención (CA06294) del National Institute of Health.

Los Dres. Azarnia, Youssoufian y Rowinsky (ImClone Systems) informan haber sido empleados mediante acciones (valoradas en más de US\$ 10.000) de los patrocinadores de este estudio. El Dr. Amellal (Merck) es empleado por un patrocinador de este estudio. Los Dres. Bonner, Harari, Jones, Raben, Jassem, Kies, Baselga, y Ang informan haber recibido honorarios por consultoría, haber prestado servicios en juntas de asesores pagos o haber recibido honorarios por conferencias (menos de US\$10.000) por parte de ImClone Systems, Merck o Bristol-Myers Squibb. El Dr. Cohen informa haber recibido honorarios por consultoría, haber prestado servicios en una junta de asesoría pago (más de US\$10.000), y haber recibido honorarios por conferencias (más de US\$10.000) por parte de ImClone Systems o Bristol-Myers Squibb. No se informó ningún otro conflicto potencial de intereses relevante para este artículo.

APÉNDICE

Los siguientes investigadores y centros participaron en este ensayo multicéntrico multinacional: D.M. Shin, M.S. Kies, y K.K. Ang (M.D. Anderson Cancer Center, Houston); J. Giralt, A. Eraso, y J. Baselga (Vall d'Hebron, Barcelona); J. Bonner, S. Spencer, y R. Ove (University of Alabama, Birmingham); P. Harari (University of Wisconsin, Madison); R. Cohen y P. Reid (University of Virginia, Charlottesville); C.U. Jones (Radiological Associates of Sacramento, Sacramento, Calif.); R. Sur (University of Witwatersrand, Johannesburg); D. Raben (University of Colorado, Aurora); M. Haigentz (Montefiore Medical Center, Bronx, N.Y.); J. Jassem (Medical University of Gdansk, Gdansk, Polonia); L. Goedhals (University of the Free State, Bloemfontein, Sudáfrica); V. Gregoire (St.-Luc University Hospital; Bruselas); S. Korzeniowski (M. Sklodowska-Curie Institute, Krakow, Polonia); M. de las Heras (Hospital Virgen de la Arrixaca, Murcia, España); G. Juillard (UCLA Medical



Center, Los Angeles); L. Pandite (University of Miami, Miami); L. Gleich (University of Cincinnati, Cincinnati); G. Lowrey (West Florida Cancer Center, Pensacola); M. McLaughlin (Mayo Clinic Jacksonville, Jacksonville, Fla.); J. Tortochaux (Centre Jean Perrin, Clermont-Ferrand, Francia); K. Dicke (Arlington Cancer Center, Arlington, Tex.); A. Raben (Monmouth Medical Center, Long Branch, N.J.); G. Studer (Universitätsspital Zurich, Zurich, Suiza); J.P. Jordaan (Addington Hospital, Durban, Sudáfrica); P. Maingon (Centre Georges-François Leclerc, Dijon, Francia); R.-J. Bensadoun (Centre Antoine-Lacassagne, Nice, Francia); G. Calais (Hopital Bretonneau, Tours, Francia); M. Castine (Medical Oncology, Baton Rouge, La.); W. Court (Toledo Radiation Oncology, Garden City, N.Y.); M. Jackson (Royal Prince Alfred Hospital, Camperdown, Australia); L.P. Romasanta (Sergas Hospital do Meixoeiro, Vigo, España); C. Schultz (Medical College of Wisconsin, Milwaukee); S. Siena (Ospedale Niguarda Ca Granda, Milan); G. Almadori (Universita Cattolica del Sacro Cuore, Roma); D. Barton (University of Wisconsin, Wausau); L. Coia (Community Medical Center, Toms River, N.J.); D. Dalley (St. Vincent's Hospital, Darlinghurst, Australia); A. Kuten (Rambam Medical Center, Haifa, Israel); M. Langer (Indianapolis University, Indianapolis); J.-L. Lefebvre (Centre Oscar Lambret, Lille, Francia); R. Lynch (Andrew Love Cancer Centre, Geelong, Australia); J. McCann (Baystate Medical Center, Springfield, Mass.); D. Morgan (Nottingham City Hospital, Nottingham, Reino Unido); J. North (Dunedin Hospital, Dunedin, Nueva Zelanda); J. Orner (Roswell Park Cancer Institute, Buffalo, N.Y.); E. Mahmut Ozsahin (Centre Hospitalier Universitaire Vaudois, Lausanne, Suiza); R. Pfeffer (Chaim Sheba Medical Center, Tel Hashomer, Israel); B.J. Smit (Stellenbosch University, Cape Town, Sudáfrica); G. Storme (Oncology Centrum, the Free University of Brussels, Bruselas); R. Wall (Charleston Hematology Oncology, Charleston, S.C.); M. Birchall (University of Bristol, Bristol, Reino Unido); D. Brizel (Duke University, Durham,

N.C.); S. Corso (Palmetto Hematology Oncology, Spartanburg, S.C.); S. Davis (Alfred Hospital, Prahran, Australia); L. Fayad (Nevada Cancer Center, Las Vegas); C. Fox (Wollongong Hospital, Wollongong, Australia); G. Frenette (Charlotte Medical Clinic, Charlotte, N.C.); F. Gonzalez (Lexington Medical Center, Columbia, S.C.); S. Grund (Albany Medical Center, Albany, N.Y.); N. Heching (Hadassah Hospital, Jerusalem, Israel); E. Junor (Western Infirmary, Glasgow, Reino Unido); P. Kennedy (Metropolitan Oncology Group, Los Angeles); G. Landers (Parklands Hospital, Overport, Sudáfrica); S. Malamud (Beth Israel Medical Center, New York); C. Mercke (Goteborgs Universitet, Goteborg, Suecia); M. Merlano (Ospedale Santa Croce, Cuneo, Italia); J. Moulds (Georgetown University, Washington, D.C.); D. Petereit (Rapid City Regional Hospital, Rapid City, S. D.); R. Siemers (North Memorial Health Care, Robbinsdale, Minn.); O. Streeter (University of Southern California/Norris Cancer Center, Los Angeles); R. Ullrich (Universitätsklinikum Charite, Berlin); y M. Verheij (Antoni van Leeuwenhoek Huis, Amsterdam).

REFERENCIAS

1. Kramer S, Gelber RD, Snow JB, et al. Combined radiation therapy and surgery in the management of advanced head and neck cancer: final report of study 73-03 of the Radiation Therapy Oncology Group. *Head Neck Surg* 1987;10:19-30.
2. Bryce DP, Ireland PE, Rider WD. Experience in the surgical and radiological treatment in 500 cases of carcinoma of the larynx. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 1963;72:416-30.
3. Bryce DP, Rider WD. Pre-operative irradiation in the treatment of advanced laryngeal carcinoma. *Laryngoscope* 1971; 81:1481-90.
4. Parsons JT, Mendenhall WM, Cassisi NJ, Isaacs JH Jr, Million RR. Hyperfractionation for head and neck cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1988;14:649-58.
5. Vokes EE, Weichselbaum RR, Lippman S, Hong WK. Head and neck cancer. *N Engl J Med* 1993;328:184-94.
6. AS, Asper JA, Morrison WH, et al. Is concurrent chemoradi-



- ation the treatment of choice for all patients with Stage III or IV head and neck carcinoma? *Cancer* 2004;100:1171-8.
7. Stell PM. Adjuvant chemotherapy in head and neck cancer. *Semin Radiat Oncol* 1992;2:195-205.
 8. Cohen EEW, Lingen MW, Vokes EE. The expanding role of systemic therapy in head and neck cancer. *J Clin Oncol* 2004; 22:1743-52.
 9. Munro AJ. An overview of randomized controlled trials of adjuvant chemotherapy in head and neck cancer. *Br J Cancer* 1995;71:83-91.
 10. Brizel DM, Albers ME, Fisher SR, et al. Hyperfractionated irradiation with or without concurrent chemotherapy for locally advanced head and neck cancer. *N Engl J Med* 1998;338:1798-804.
 11. Pignon JP, Bourhis J, Domenge C, Designe L. Chemotherapy added to locoregional treatment for head and neck squamous-cell carcinoma: three meta-analyses of updated individual data. *Lancet* 2000; 355:949-55.
 12. Harari PM, Ritter MA, Petereit DG, Mehta MP. Chemoradiation for upper aerodigestive tract cancer: balancing evidence from clinical trials with individual patient recommendations. *Curr Probl Cancer* 2003; 28:7-40.
 13. Mendelsohn J, Baselga J. Status of epidermal growth factor receptor antagonists in the biology and treatment of cancer. *J Clin Oncol* 2003;21:2787-99.
 14. Hynes NE, Lane HA. ERBB receptors and cancer: the complexity of targeted inhibitors. *Nat Rev Cancer* 2005;5:341-54. [Erratum, *Nat Rev Cancer* 2005;5:580.]
 15. Dassonville O, Formento JL, Francoual M, et al. Expression of epidermal growth factor receptor and survival in upper aerodigestive tract cancer. *J Clin Oncol* 1993;11:1873-8.
 16. Rubin Grandis J, Melhem MF, Gooding WE, et al. Levels of TGF- α and EGFR protein in head and neck squamous cell carcinoma and patient survival. *J Natl Cancer Inst* 1998;90:824-32.
 17. Ang KK, Andrantschke NH, Milas L. Epidermal growth factor receptor and response of head-and-neck carcinoma to therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2004; 58:959-65.
 18. Eriksen JG, Steiniche T, Askaa J, Alsner J, Overgaard J. The prognostic value of epidermal growth factor receptor is related to tumor differentiation and the overall treatment time of radiotherapy in squamous cell carcinomas of the head and neck. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2004;58: 561-6.
 19. Ang KK, Berkey BA, Tu X, et al. Impact of epidermal growth factor receptor expression on survival and pattern of relapse in patients with advanced head and neck carcinoma. *Cancer Res* 2002;62:7350-6.
 20. Gupta AK, McKenna WG, Weber CN, et al. Local recurrence in head and neck cancer: relationship to radiation resistance and signal transduction. *Clin Cancer Res* 2002;8:885-92.
 21. Liang K, Ang KK, Milas L, Hunter N, Fan Z. The epidermal growth factor receptor mediates radioresistance. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2003;57:246-54.
 22. Bonner JA, Maihle NJ, Folven BR, Christianson TJ, Spain K. The interaction of epidermal growth factor and radiation in human head and neck squamous cell carcinoma cell lines with vastly different radiosensitivities. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1994;29:243-7.
 23. Saleh MN, Raisch KP, Stackhouse MA, et al. Combined modality therapy of A431 human epidermoid cancer using anti-EGFR antibody C225 and radiation. *Cancer Biother Radiopharm* 1999;14:451-63.
 24. Huang SM, Bock JM, Harari PM. Epidermal growth factor receptor blockade with C225 modulates proliferation, apoptosis, and radiosensitivity in squamous cell carcinomas of the head and neck. *Cancer Res* 1999;59:1935-40.
 25. Huang S, Harari PM. Modulation of radiation response following EGFR blockade in squamous cell carcinomas: inhibition of damage repair, cell cycle kinetics and tumor angiogenesis. *Clin Cancer Res* 2000;6:2166-74.
 26. Milas L, Mason K, Hunter N, et al. In vivo enhancement of tumor radioresponse by C225 antiepidermal growth factor receptor antibody. *Clin Cancer Res* 2000;6:701-8.
 27. Harari PM, Huang SM. Head and neck cancer as a clinical model for molecular targeting of therapy: combining EGFR blockade with radiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2001;49:427-33.
 28. Robert F, Ezekiel MP, Spencer SA, et al. Phase I study of anti-epidermal growth factor receptor antibody cetuximab in combination with radiation therapy in patients with advanced head and neck cancer. *J Clin Oncol* 2001;19:3234-43.
 29. Baselga J, Trigo JM, Bourhis J, et al. Phase II multicenter study of the antiepidermal growth factor receptor monoclonal antibody cetuximab in combination with platinum-based chemotherapy in patients with platinum-refractory metastatic and/or recurrent squamous cell carcinoma of the head and neck. *J Clin Oncol* 2005;23:5568-77.
 30. Herbst RS, Arquette M, Shin DM, et al. Phase II multicenter study of the epidermal growth factor receptor antibody cetuximab and cisplatin for recurrent and refractory squamous cell carcinoma of the head and neck. *J Clin Oncol* 2005;23:



5578-87.

31. Fleming ID, Cooper J, Henson D, eds. AJCC cancer staging manual. 5th ed. Philadelphia: Lippincott-Raven, 1998.

32. Pajak TF, Laramore GE, Marcial VA, et al. Elapsed treatment days - a critical item for radiotherapy quality control review in head and neck trials: RTOG report. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1991;20: 13-20.

33. Harari PA. Phase II randomized trial of surgery followed by chemoradiotherapy plus C225 (cetuximab) for advanced squamous cell carcinoma of the head and neck: RTOG study 0234. Reston, Va.: American College of Radiology, 2004.

34. Pocock SJ, Simon R. Sequential treatment assignment with balancing for prognostic factors in the controlled clinical trial. *Biometrics* 1975;31:103-15.

35. Lewin F, Damber L, Jonsson H, et al. Neoadjuvant chemotherapy with cisplatin and 5-fluorouracil in advanced squamous cell carcinoma of the head and neck: a randomized phase III study. *Radiother Oncol* 1997;43:23-8.

36. Bonner JA, Raisch KP, Trummell HQ, et al. Enhanced apoptosis with combination C225/radiation treatment serves as the impetus for clinical investigation in head and neck cancers. *J Clin Oncol* 2000; 18:Suppl:47S-53S.

37. Argiris A. Update on chemoradiotherapy for head and neck cancer. *Curr Opin Oncol* 2002;14:323-9.

38. Calais G, Alfonsi M, Bardet E, et al. Randomized trial of radiation therapy versus concomitant chemotherapy and radiation therapy for advanced-stage oropharynx carcinoma. *J Natl Cancer Inst* 1999;91: 2081-6.

39. Staar S, Rudat V, Stuetzer H, et al. Intensified hyperfractionated accelerated radiotherapy limits the additional benefit of simultaneous chemotherapy: results of a multicentric randomized German trial in advanced head-and-neck cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2001;50:1161-71.

40. Adelstein DJ, Li Y, Adams GL, et al. An intergroup phase III comparison of standard radiation therapy and two schedules of concurrent chemoradiotherapy in patients with unresectable squamous cell head and neck cancer. *J Clin Oncol* 2003; 21:92-8.

41. Garden AS, Pajak TF, Vokes E, Forastiere A, Ridge J, Jones C. Preliminary results of RTOG 9703: a phase II randomized trial of concurrent radiation (RT) and Chemotherapy for advanced squamous cell carcinomas (SCC) of the head and neck. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2001;20:223a. abstract.

42. Wendt TG, Grabenbauer GG, Rodel CM, et al. Simultaneous radiochemotherapy versus radiotherapy alone in advanced head and neck cancer: a randomized multicenter

study. *J Clin Oncol* 1998;16:1318- 24.

43. Denis F, Garaud P, Bardet E, et al. Final results of the 94-01 French Head and Neck Oncology and Radiotherapy Group randomized trial comparing radiotherapy alone with concomitant radiochemotherapy in advanced-stage oropharynx carcinoma. *J Clin Oncol* 2004;22:69-76.

44. Fu KK, Pajak TF, Trotti A, et al. A Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) phase III randomized study to compare hyperfractionation and two variants of accelerated fractionation to standard fractionation radiotherapy for head and neck squamous cell carcinomas: first report of RTOG 9003. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000;48:7-16.

45. Bourhis J, Calais G, Lapeyre M, et al. Concomitant radiochemotherapy or accelerated radiotherapy: analysis of two randomized trials of the French Head and Neck Cancer Group (GORTEC). *Semin Oncol* 2004;31:822-6.

46. Pignon JP, Syz N, Posner M, et al. Adjusting for patient selection suggests the addition of docetaxel to 5-fluorouracil/cisplatin induction therapy may offer survival benefit in squamous cell cancer of the head and neck. *Anticancer Drugs* 2004;15:331-40.

47. Nguyen NP, Moltz CC, Frank C, et al. Dysphagia following chemoradiation for locally advanced head and neck cancer. *Ann Oncol* 2004;15:383-8.

48. Mittal BB, Pauloski BR, Haraf DJ, et al. Swallowing dysfunction - preventative and rehabilitation strategies in patients with head-and-neck cancers treated with surgery, radiotherapy, and chemotherapy: a critical review. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2003;57:1219-30.

49. Maguire PD, Meyerson MB, Neal CR, et al. Toxic cure: hyperfractionated radiotherapy with concurrent cisplatin and fluorouracil for Stage III and IVA head-and-neck cancer in the community. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2004;58:698- 704.

50. Bourhis J, Syz N, Overgaard J, et al. Conventional vs. modified fractionated radiotherapy: meta-analysis of radiotherapy in head & neck squamous cell carcinoma: a meta-analysis based on individual patient data. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002;54:Suppl 1:71-2. abstract.

51. Trigo J, Hitt R, Koralewski P. Cetuximab monotherapy is active in patients with platinum-refractory recurrent/metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck (SCCH): results of a phase II study. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2004;23: 487. abstract.

Derechos de autor © 2006 Massachusetts Medical Society (Sociedad Médica de Massachussets).



Consenso para el Tratamiento de las Metástasis Cerebrales

Alejandra Rabadán (Neurocirugía), Blanca Diez (Neurooncología), Ana María Martínez (Terapia Radiante), Julio Antico (Neurocirugía), Patricia Saidón (Neurología), Silvia Christiansen (Neuropatología), Galeno Rojas (Neurología)

**CAPÍTULO DE NEUROONCOLOGÍA.
SOCIEDAD ARGENTINA DE
CANCEROLOGÍA. ASOCIACIÓN MÉDICA
ARGENTINA (AMA)
CAPÍTULO DE TUMORES. ASOCIACIÓN
ARGENTINA DE NEUROCIRUGÍA (AANC)**

ABSTRACT

The advancement in oncology therapies has made brain metastases treatment a major factor influencing the survival time and quality of life of patients with cancer. Although there are numerous publications on the issue, there is not yet to be consensus regarding the best strategy for treatment, which is probably due to population heterogeneity in terms of functional status, type of neoplasia, control of the systemic disease, and the number and localization of the lesions in the central nervous system. Our objective is to present general recommendations based on rational analysis in order to guide the practical management of brain metastases. With this purpose, a multidisciplinary team composed by neurosurgeons, neurooncologists, neuropathologist, radiotherapist and neurologists was brought together, conducting a thorough search, in English and Spanish, for publications in PubMed from 1980 to July 2006 (the starting period was set at the beginning of use of RM in medical practice). Review and original articles with $n=$ or >20 were selected. Also, book chapters of renowned authors in the different consulted areas were included. The assessment of the literature, in addition to the experience of the authors allowed for the development of the



"Consensus for the Treatment of Brain Metastases". Finally, the authors expect the present work will contribute to the multidisciplinary approach for the management of brain metastases with simple and practical recommendations, and probably stimulating future developments in this field.

Abreviaturas utilizadas:

ASA: Score de Riesgo Anestésico American Society of Anesthesiologists

BHE: Barrera Hemato-encefálica

KPS: Score de Karnofsky

MTS: Metástasis

RCH: Radioterapia Estereotáctica Conformacional Hipofraccionada

RCT: Radioterapia Cráneo Total

RM: Resonancia Magnética

RPA: Recursive Partitioning Analysis

RTOG: Radiation Therapy Oncology Group

SNC: Sistema Nervioso Central

TAC: Tomografía Axial Computada

1. GENERALIDADES

Los estudios de autopsias han demostrado que alrededor del 25% al 40% de los pacientes que tienen cáncer presentan enfermedad metastásica cerebral.^{5, 17} Los sitios de tumores primarios de origen más frecuentes son pulmón, mama, melanoma, gastrointestinal, riñón y tiroides.

La localización es en los hemisferios cerebrales en casi el 80% de los casos, 15% en el cerebelo y 5% en el tronco cerebral. Generalmente se ubican en la zona de transición entre la sustancia gris y la sustancia blanca, lo que ubica a las lesiones superficialmente. En cuanto al número pueden ser únicas o múltiples, y se reserva el término de metástasis (MTS) solitaria para los casos en los que no se encuentra ninguna otra lesión neoplásica fuera del Sistema Nervioso Central (SNC).¹⁹

Los síntomas más frecuentes son cefaleas en 40-50% de los pacientes, crisis convulsivas en 15-25%, déficit neurológico focal en el 40%, y

trastornos neurocognitivos en el 65% de los casos.¹⁰ Las MTS también pueden ser asintomáticas y descubiertas en el control del paciente con enfermedad neoplásica.¹²

Las MTS pueden ser sincrónicas con el diagnóstico del tumor de origen o metacrónicas. El tiempo de aparición o de progresión respecto del diagnóstico del tumor primario no afecta el pronóstico de la enfermedad metastásica cerebral, y por ende no es un factor que tenga influencia en la toma de decisiones terapéuticas.

Con respecto al diagnóstico, el advenimiento de la Tomografía Axial Computada (TAC) contrastada hizo pensar que las MTS eran únicas en el 50% de los tumores sólidos al momento del diagnóstico.²⁰ Pero los estudios de Resonancia Magnética (RM) con gadolinio refieren que se encuentran lesiones únicas en menos del 33% de los casos. Tal diferencia en la sensibilidad entre ambos estudios de imágenes es un indicador de lo inadecuado de la TAC para determinar el número de MTS o para detectar las muy pequeñas. Por lo tanto, la RM ha marcado un hito en el diagnóstico de las MTS cerebrales por su alto índice de especificidad y sensibilidad, y es en el momento actual el método de elección para la detección de estas lesiones. Permite definir sus características morfológicas, el número de las mismas, localización, relación con áreas elocuentes, efecto de masa, grado de edema perilesional, y/o hidrocefalia.^{4, 11} La RM con espectroscopia o el PET se reservan para lesiones de características atípicas en las imágenes o con una forma de presentación clínica inusual, al igual que en algunos casos con antecedentes de tratamiento radiante en los que la radionecrosis debería descartarse.

La sobrevida de un paciente con enfermedad metastásica cerebral está ligada a las posibilidades terapéuticas. Sin tratamiento la sobrevida es de alrededor de 4 semanas; con corticoides, se extiende a 8 semanas; con radioterapia se logran sobrevidas entre 3 y 6 meses; con terapia multimodal se logran medianas de sobrevida de hasta 16.4 meses con status neurológico satisfactorio y mejor calidad de vida.^{2, 3.}



6, 9,14,15,16,18,19 El tratamiento agresivo consistente en terapia multimodal de las MTS cerebrales ha demostrado claramente que mejora el status neurológico y el tiempo de sobrevida.^{5,7,8,9,13}

2. FUNDAMENTACIÓN DE LA REALIZACIÓN DEL CONSENSO

Con los avances en la terapia sistémica para el cáncer, el tratamiento de las MTS cerebrales ha pasado a ser el mayor determinante de la sobrevida de los pacientes así como también de la calidad de la misma.

Aunque se han publicado numerosos trabajos sobre el tema no existe consenso sobre la mejor estrategia de tratamiento, y los motivos son la gran heterogeneidad de la población en términos del status funcional, tipo de neoplasia, estado del control de la enfermedad sistémica, y la multiplicidad en número y localización de las lesiones metastásicas. Es nuestro objetivo poder aportar recomendaciones generales que sirvan para guiar la práctica, basándonos en un análisis racional.

Para ello se convocó a especialistas en los diferentes aspectos relativos al tratamiento de las MTS cerebrales, quienes analizaron la bibliografía obtenida mediante la búsqueda exhaustiva de las publicaciones aparecidas en PubMed desde 1980 a julio 2006 (el período se fijó en el inicio de la aplicación de la RM en la práctica médica asistencial); en idioma español e inglés; se seleccionaron artículos de revisión y artículos originales con $n = \text{ó} > 20$. También se incluyeron algunos capítulos de libros de autores reconocidos de las especialidades consultadas. Con la revisión bibliográfica más los aportes de la propia experiencia de los autores se elaboró este "Consenso para el Tratamiento de las Metástasis Cerebrales".

Finalmente, este trabajo realizado en forma multidisciplinaria pretende contribuir al tratamiento de las MTS cerebrales mediante lineamientos prácticos y sencillos, al mismo tiempo que seguramente estimulará el desarrollo de

futuros emprendimientos.

3. TRATAMIENTO SINTOMÁTICO

El primer paso cuando se ha diagnosticado un tumor cerebral presuntamente metastático es aliviar o prevenir los síntomas y complicaciones que puedan devenir del mismo hasta que se haya iniciado el tratamiento.

3.1. USO DE CORTICOIDES

El tratamiento habitual es el uso de corticoides para el manejo del edema cerebral vasogénico secundario a la disrupción de la barrera hemato-encefálica (BHE) que puede agravar los síntomas o aún ser responsable de ellos. La administración de dexametasona 16 mg/día es habitual, aunque dosis menores pueden ser efectivas, y en casos muy severos pueden administrarse 32 mg/día, siempre acompañado de protección gástrica. Las dosis son variables y se ajustan a la respuesta terapéutica que produce muy rápidamente un efecto beneficioso sobre los síntomas (entre 24-72 horas del inicio del fármaco) en aproximadamente el 75% de los pacientes.² La corticoterapia se mantiene con la menor dosis útil para evitar los numerosos efectos adversos para el enfermo hasta finalizar la terapéutica.⁴ Luego de la cirugía en general pueden discontinuarse en forma progresiva. En caso de radiocirugía, en ocasiones el edema puede persistir más tiempo y el requerimiento de corticoides puede prolongarse.¹ Rara vez puede presentarse un paciente con severa hipertensión endocraneana y riesgo vital, que requiera el uso de diurético osmótico como el manitol u otras medidas de rescate para el manejo de la hipertensión intracraneal.³

3.2. USO DE ANTICONVULSIVANTES

La epilepsia es una condición neurológica caracterizada por la recurrencia de crisis no provocadas. Una crisis epiléptica es un episodio estereotipado súbito que produce cambio en la actividad motora, sensación, comporta-



miento, emoción, memoria, o conciencia debido a una descarga electroclínica anormal en el cerebro. La epilepsia se diagnostica cuando existe recurrencia de las crisis, es decir cuando existen por lo menos más de dos episodios de crisis no provocadas.

La epilepsia no es una condición uniforme, sino que comprende diferentes tipos de crisis y síndromes epilépticos. La severidad depende del tipo de síndrome que presente el paciente. Las crisis pueden ser generalizadas o parciales. El tipo de crisis en las epilepsias parciales depende del área epileptógena comprometida en la descarga. La etiología de las crisis es variada pudiendo corresponder a tumores de SNC, MTS cerebrales, enfermedades cerebrovasculares, malformaciones del desarrollo cortical, patología perinatal, infecciones del SNC, traumatismos craneoencefálicos, esclerosis del hipocampo entre otras. En las MTS cerebrales, el 20% de los pacientes debutan con una crisis convulsiva como síntoma inicial.

En el inicio del tratamiento de un paciente con epilepsia se recomienda que, a fin de disminuir la toxicidad potencial, se comience el tratamiento con una sola droga antiepiléptica (monoterapia) Si el tratamiento inicial es ineficaz, se puede cambiar por otra droga como monoterapia. La monoterapia se inicia a dosis graduales hasta obtener el control de las crisis o hasta la aparición de eventos adversos inaceptables. Alrededor de un 30% de los pacientes continúa teniendo crisis con monoterapia. En estos pacientes que no responden, se utiliza la terapia adjunta con dos o más drogas (politerapia). Los cambios de una droga a otra deben realizarse con precaución, con un lento descenso de la primera droga conjuntamente a la incorporación paulatina de la segunda, (la segunda droga debe haber alcanzado niveles terapéuticos útiles antes de comenzar el descenso de la primera).^{25,26}

El tratamiento debe iniciarse con la droga de primera línea recomendada para el tratamiento del tipo de crisis del paciente. La evidencia de cual de las drogas actualmente disponibles se

debe utilizar en primera línea proviene de los estudios clínicos randomizados y controlados. Las MTS cerebrales provocan crisis de inicio parcial, cuya sintomatología dependerá del sitio del cerebro en que se origine la lesión.

En las epilepsias parciales se han realizado numerosos estudios clínicos randomizados y controlados para detectar equivalencia con las drogas antiepilépticas clásicas (carbamacepina, fenitoína, ácido valproico y fenobarbital) y sus resultados han sido presentados en el meta-análisis de la revisión sistemática de Cochrane. El meta-análisis de estudios que comparan carbamacepina y ácido valproico no muestra diferencias significativas para falla en el tiempo de tratamiento (Riesgo Relativo RR 1-00, 95% IC 0,79-1,26) y una ventaja significativa para la carbamacepina para el tiempo de remisión a los 12 meses (RR 0,82, 95% CI 0,67-1) y el tiempo a la primera crisis (RR 1,22, 95% IC 1,04-1,44).²³

El meta-análisis de estudios que comparan carbamacepina y fenobarbital no muestra diferencias significativas para ninguna de las dos drogas. Sin embargo el fenobarbital produce mayor número de abandonos de tratamiento debidos a toxicidad.⁴⁰

El meta-análisis de estudios que comparan carbamacepina y fenitoína no muestran diferencias significativas para ninguna de las dos drogas, pero la fenitoína muestra mayor cantidad de abandonos debidas presumiblemente a toxicidad de la droga.

El meta-análisis de estudios que comparan fenobarbital y fenitoína muestra que el fenobarbital presenta mayor cantidad de abandonos. No se evidencias diferencias significativas al tiempo de remisión a los 12 meses y al tiempo a la primera crisis.

Con estos datos, carbamacepina es actualmente entre las drogas clásicas, la droga de primera línea para el tratamiento de crisis parciales.

La decisión de comenzar con una de las nuevas drogas antiepilépticas aprobadas para ser usadas en monoterapia en pacientes con epilepsia parcial (oxcarbacepina 18, lamotrigina y



topiramato) se debe efectuar en caso de que existan contraindicaciones para el uso de las drogas de primera línea, o existen interacciones farmacológicas que limitan el uso de dicha droga, o existe pobre tolerabilidad a la misma ^{25,26}

Si el paciente falla a la primera línea de tratamiento es posible probar otra droga en monoterapia. En principio la segunda droga se adiciona a la primera hasta alcanzar niveles terapéuticos útiles y, paulatinamente, se va retirando la primera droga que recibiera el paciente. La falta de respuesta a una primera droga antiepiléptica reduce en forma considerable la posibilidad de responder a las drogas subsiguientes.

En el manejo de los enfermos que no responden a las drogas en monoterapia se debe utilizar politerapia ^{25,26} Podría definirse a un enfermo como refractario cuando el enfermo no ha logrado obtener un buen control de sus crisis luego del uso de al menos 2 drogas antiepilépticas por el término de 2 años, o al menos cuando se han llegado a niveles plasmáticos útiles de las 2 drogas utilizadas en monoterapia. Para la combinación de fármacos es conveniente utilizar una droga basal y a ésta adicionarle otra droga. En general esta droga adicionada es conveniente que sea de las "nuevas", debido al menor índice de interacciones y eventos adversos observados con estas medicaciones. Las drogas nuevas que pueden adicionarse a las clásicas para el tratamiento de pacientes refractarios al tratamiento son topiramato ^{7,15,27,33,38,42}, lamotrigina, ^{9,10,19,22,30,32,37} levetiracetam, ^{8,11,34} pregabalina, ^{3,14,16} oxcarbacepina, ⁴ gabapentin, ^{1,5,24,36} tiagabina ^{20,29,40} y zonisamida. ²¹ El felbamato ^{35,39} y vigabatrina ^{2,12,13,17,28,31} deben utilizarse solo ante pacientes que hayan fracasado a todas las drogas anteriores, debido a su potencial toxicidad hematológica y hepática para el felbamato y ocular para la vigabatrina.

3.3. PROFILAXIS ANTICONVULSIVANTE

En el caso de las MTS cerebrales, el uso empírico de profilaxis anticonvulsivante es controversial dado que los resultados de estudios retrospectivos y randomizados no demostrarían que

las drogas antiepilépticas reduzcan significativamente el riesgo de padecer una crisis cuando son utilizadas profilácticamente. Teniendo en cuenta los resultados de estos estudios y el potencial de toxicidad e interacciones medicamentosas que presentan estas drogas (por ejemplo, debido a la capacidad inductora de los microsomas hepáticos disminuyen la eficacia de los corticoides y de los agentes quimioterápicos), resulta necesario dilucidar si deben o no ser usados como profilaxis para el desarrollo de convulsiones en pacientes con MTS cerebrales. En una búsqueda sistemática de Metanálisis y Ensayos Clínicos Controlados randomizados publicados entre 1980 y 2006, en sujetos adultos mayores de 18 años, que cuente con un tamaño de la muestra superior a 20 en MEDLINE y bases Embase, Current Contents, and Cochrane, si bien se encontraron 109 artículos referidos a la profilaxis de las drogas antiepilépticas, sólo cinco estudios clínicos ^{1,2,3,6,7} cumplían los criterios de randomización y control con un tamaño de la muestra de al menos 20 pacientes. En los cinco estudios se incorporaron en total 403 pacientes con neoplasia cerebral primaria o secundaria diagnosticada por TAC o RM de cerebro. Además se encontraron 2 revisiones sistemáticas. ^{4,8}

A cada artículo seleccionado que cumpliera los criterios de inclusión le fue asignado un nivel de evidencia correspondiente basadas sobre definiciones a priori (Apéndice I), para la evaluación de eficacia de los ensayos clínicos controlados se utilizó la escala metodológica validada de Jadad (Apéndice II) ⁵. Se describen además los valores de la reducción del riesgo absoluto (RRA) para tener una crisis y el número necesario de pacientes por tratar para prevenir una crisis (NNT), se grafican los Odds ratio y NNT en una tabla. Se realizó además un análisis de chi cuadrado para cada uno de los grupo, utilizando el test de Fisher en los casos correspondientes.

Tres de los estudios incluyeron pacientes que habían sufrido resección total o parcial de su enfermedad. ^{2,6,7} Los anticonvulsivantes estudia-



dos incluyeron fenobarbital, fenitoina y ácido valproico.

No hay diferencia estadísticamente significativa entre tratar o no tratar con anticonvulsivantes a estos pacientes en relación al posterior desarrollo de crisis, con una tendencia a favor del grupo sin tratamiento. En general no hubo una disminución significativa tampoco en el análisis por subgrupo de tipo tumoral ni tampoco en los diferentes antiepilépticos usados.

No se describe que haya alguna variable clínica o de laboratorio que sea significativa para predecir la ocurrencia de una primera convulsión.

En un estudio¹ con 100 pacientes con tumores cerebrales de reciente diagnóstico se randomizó a dos grupos de tratamiento: Grupo A con drogas antiepilépticas y Grupo B sin drogas antiepilépticas. De los 100 pacientes, el 60% de los pacientes presentaban MTS cerebrales y un 40% de los pacientes presentaban tumor primario de SNC. Se realizó seguimiento de 6 meses. El 26% de los pacientes presentó crisis, 11 en el Grupo A y 15 en el grupo B. No hubo diferencias significativas en las tasas de supervivencia libre de crisis a los tres meses. Para establecer diferencias significativas entre grupos el poder necesario es de 900 pacientes.

Un meta-análisis efectuado por Sirven y col.⁸ analizó los estudios controlados randomizados entre 1996 y 2004. El autor revisó 474 artículos publicados, de los cuales 17 cumplieron criterios de randomización y control con placebo y 5 los siguientes criterios de inclusión: pacientes con tumores de la serie glial; MTS cerebrales; meningiomas sin historia previa de crisis o epilepsia. Se analizaron en total 403 pacientes adultos de los cuales 156 tenían MTS cerebrales. Los pacientes se randomizaron a droga antiepiléptica o placebo. En los estudios revisados la droga utilizada fue fenitoina, fenobarbital o ácido valproico. Tres de los estudios involucraron pacientes que sufrieron resección quirúrgica parcial o total en el momento de la administración de anticonvulsivante. Las concentraciones séricas fueron monitorizadas en todos los estudios. Cuatro estudios no mostraron

beneficio estadísticamente significativo. Se confirmó la falta de beneficio con tratamiento de una semana (OR 0,91; IC 95% 0,45-1,83). Se confirmó además la falta de beneficio a los seis meses (OR 1,01; IC 95% 0,51-1,98). Analizando solo al grupo de MTS tampoco se encontró beneficio (OR 2,50; IC 95% 0,25-24,72). Se hallaron leves diferencias en 3 de los estudios usados que sufrieron resección quirúrgica o resección parcial de su enfermedad.

En las Tablas 1 y 2 se resumen los diferentes estudios con análisis de OR, RRA y NNT. Se observa que se necesitan tratar más de 60 pacientes para prevenir una crisis en un paciente con MTS cerebral y la reducción del riesgo absoluto en realidad es muy baja (0,016). En el análisis de chi cuadrado para cada uno de los grupos otra vez la diferencia no es estadísticamente significativa y tampoco lo es en el grupo total de pacientes (P = 0,67).

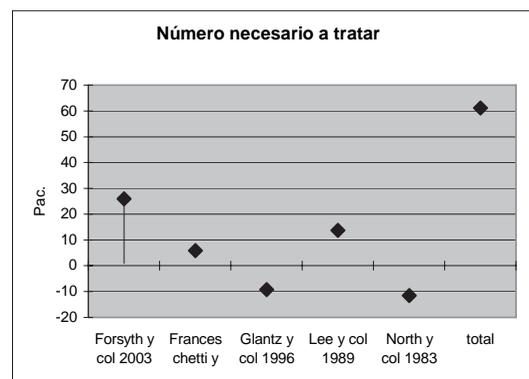
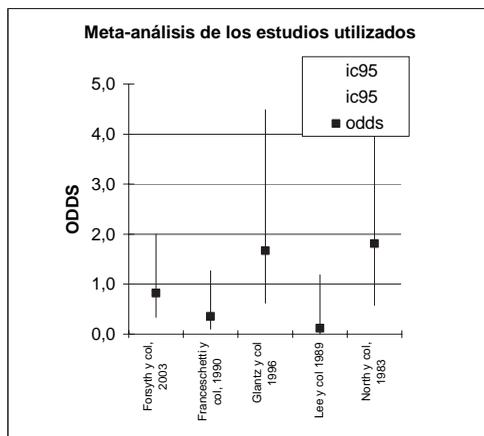
En conclusión, a la luz de los resultados actuales no existe evidencia que la terapia de profilaxis anticonvulsivante disminuya la incidencia de convulsiones en pacientes con MTS cerebrales y sin antecedentes de convulsiones (evidencia clase IA), por lo cuál los pacientes con MTS cerebrales sin el antecedente de convulsión no deben recibir tratamiento con anticonvulsivantes (recomendación grado A)

Estudios clínicos	Nivel de evidencia	Escala de JADAD
Forsyth y col, 2003 (1)	IB	3 puntos
Franceschetti y col, 1990 (2)	IB	¿
Glantz y col 1996 (3)	IB	5 puntos
Lee y col 1989 (4)	IB	3 puntos
North y col, 1983 (5)	IB	3 puntos
Sirven y col 2004 (6)	IA	5 puntos



Tabla 1. Referencias utilizadas para el análisis de eficacia de las drogas antiépilépticas en la profilaxis de metástasis cerebrales.

Estudios clínicos	Droga		Placebo		Prevalencia evento %		RRA	NNT	P
	N° eventos	N° pacientes	N° eventos	N° pacientes	Droga	Placebo			
Forsyth y col, 2003 (1)	11	46	15	54	23,91%	27,78%	3,86%	25	0,66
Franceschetti y col, 1990 (2)	6	41	7	22	14,63%	31,82%	17,18 % -	5	0,11 0,31
Glantz y col, 1996 (3)	13	37	9	37	35,14%	24,32%	10,81 %	-9	
Lee y col, 1989 (4)	0	44	3	41	0%	7,32%	7,32%	13	0,08
North y col, 1983 (5)	9	42	5	39	21,43%	12,82%	-8,61%	-11	0,30
TOTALES	39	210	39	193	18,57%	20,21%	0,016	61	0,67





APENDICE I

Niveles de evidencia del Oxford Centre for Evidence-based Medicine (May 2001)

Niveles de evidencia del Oxford Centre for Evidence-based Medicine (May 2001)

Grado de Recomendación	Nivel de Evidencia	Estudio sobre Terapia/prevención, Etiología/atrogenia
A	1a	Revisión sistemática (con homogeneidad) de estudios controlados aleatorizados
	1b	Estudio controlado aleatorizado individual (con intervalo de confianza estrecho)
	1c	Todo o nada
B	2a	Revisión sistémica (con homogeneidad) de estudio de cohortes
	2b	Estudio Individual de cohortes (incluso un estudio controlado aleatorizado de baja calidad, con menos de un 80% de seguimiento)
	3a	Revisión sistemática (con homogeneidad) de estudios de casos y controles
	3b	Estudio de casos y controles individual
C	4	Series de casos (y cohortes y estudios de casos y controles de mala calidad)
D	5	Juicio de expertos sin valoración crítica explícita, o basado en investigaciones fisiológicas o de laboratorio o en "primeros principios"

Producido by Bob Phillips, Chris Ball, Dave Sackett, Doug Badenoch, Sharon Straus, Brian Haynes, Martin Dawes. Tabla modificada y traducida del centro para medicina basada en evidencia. <http://www.cebm.net>

APÉNDICE II

Escala de Jadad para la valoración de la validez de un ensayo clínico aleatorio:

1- ¿El estudio fue descrito como aleatorizado?
SÍ/ NO

2- ¿El estudio fue descrito como doble ciego?
SÍ/ NO

3- ¿Existió una descripción de las pérdidas y retiradas? SÍ/ NO

Para cada una de estas preguntas se suma un punto para cada "SÍ" y se puntúa con cero puntos para cada "NO".

4- ¿El método para generar la secuencia de aleatorización (randomization) es descrito y



apropiado? Si "SÍ", suma 1 si "NO", resta 1
5- ¿El método para generar las condiciones de enmascaramiento (blinding) es descrito y apropiado? Si "SÍ", suma 1 si "NO", resta 1
La puntuación máxima que puede alcanzar un ECA es 5 puntos. Un ECA es de pobre calidad si su puntuación es inferior a 3.

4. CLASIFICACIÓN

El conocimiento de los factores pronósticos es de suma utilidad para determinar la selección de los pacientes que se pueden beneficiar con terapia. En este sentido la clasificación de Recursive Partitioning Analysis (RPA) de la Radiation Therapy Oncology Group (RTOG), ha permitido conformar tres grupos pronósticos de acuerdo a la sobrevida global en los pacientes tratados con radioterapia.^{1,2,4,5} Toman en cuenta el KPS 70, la edad 65 años, enfermedad primaria controlada, número de MTS y presencia de MTS extracraneales. Nosotros además del KPS, hemos añadido el score de ASA (clasificación de riesgo anestésico para la cirugía de la American Society of Anesthesiologists), como factor pronóstico para estimar co-morbilidades y estado de salud previo a la cirugía, y también consideramos que el valor de KPS 60 sería un límite adecuado.³

También existen otras consideraciones importantes a la hora de la toma de decisiones terapéuticas que no están presentes en la clasificación RPA. Por ejemplo, si el KPS es dependiente del déficit neurológico y puede ser rápidamente corregido con algún tratamiento; el tipo de tumor primario, su radiosensibilidad y/o quimiosensibilidad; efectos adversos de los tratamientos; si se trata de MTS recurrente o de nueva siembra.

En el caso de MTS múltiples, no hay acuerdo en un número determinado de lesiones para decidir la conducta terapéutica. Creemos que no resulta práctico limitarse a un número exacto de MTS, por lo que consideramos un número

variable entre un mínimo de 3 y un máximo de 5 lesiones, y la decisión de considerar 3, 4 o 5 lesiones dependerá de las localizaciones y tamaño y tipo de tumor de origen. Por ejemplo, las lesiones metastásicas de algunas enfermedades neoplásicas como el cáncer pulmonar de células pequeñas, tumores germinales, mieloma múltiple, leucemias o linfomas son tratados habitualmente mediante quimioterapia y/o radioterapia, y en estos casos las terapias locales como cirugía o radiocirugía no son la recomendación.

Excepción hecha de estas situaciones, la clasificación que elaboramos para la toma de decisiones es la siguiente:

Clase 1 a - MTS cerebral única, KPS>60

Clase 1 b - MTS cerebral única, KPS<60

Clase 2 - MTS cerebrales múltiples (hasta 3-5) sin MTS extracraneales

Clase 3 - MTS cerebrales múltiples (+3 -5 o con invasión leptomeníngea) sin MTS extracraneales

Clase 4 - MTS cerebrales + MTS extracraneales

5. CONFIRMACIÓN HISTOPATOLÓGICA

La confirmación histopatológica es un tópico crucial debido a que cuando los pacientes presentan una o más lesiones cerebrales y un cáncer sistémico conocido, las lesiones cerebrales no siempre son MTS. La incidencia de lesiones no metastásicas como abscesos cerebrales, tumores primarios, granulomas, o hemorragias es del 5 a 11%.^{1,5,8}

La obtención de material para el examen histopatológico puede realizarse a través de cirugía resectiva o de biopsia estereotáctica, y se elige realizar una única técnica para evitar la duplicación innecesaria de procedimientos. La cirugía de resección es el método preferido porque resuelve simultáneamente el diagnóstico y el tratamiento en un solo procedimiento. La biopsia estereotáctica se reserva para aquellos



casos que no son pasibles de cirugía resectiva como: lesiones no accesibles, mal estado general, severas comorbilidades, MTS cerebrales múltiples de tumor primario desconocido.

En síntesis, en el caso de lesión única resecable sin tumor primario conocido y sin MTS extracraneales, la recomendación es cirugía resectiva. En caso de situación igual a la anterior, pero con lesión única no resecable, la recomendación es obtener material mediante biopsia estereotáctica. Si las lesiones cerebrales son múltiples, no hay tumor primario detectable o historia de cáncer, y no hay lesiones extracraneales accesibles se procede a biopsia estereotáctica o a cirugía de la más accesible; pero si hay lesiones MTS extracraneales el diagnóstico se realizará a través de la biopsia de la lesión extraneural más accesible y de menor riesgo a los fines de evitar la biopsia o cirugía cerebral.

La excepción para realizar procedimientos invasivos diagnósticos serían las situaciones muy claras como tumor primario conocido, clínica compatible con la evolución neoplásica, y lesiones múltiples de tumores primarios como melanoma o cáncer de pulmón.

Las MTS tienden a ser lesiones nodulares bien circunscriptas y generalmente sólidas. Histológicamente así como ultraestructuralmente y su inmunofenotipo, usualmente son similares al tumor primario del cual se originan. Se puede ver proliferación vascular dentro y adyacente al tumor, ocasionalmente asociada a la formación de estructuras glomeruloides. La necrosis tumoral es frecuente y puede ser muy extensa, siendo en estos casos sólo reconocible el tejido tumoral en la periferia de la lesión o alrededor de los vasos sanguíneos. Algunas lesiones pueden tener un componente quístico debido a necrosis, depósitos de queratina degenerados de carcinomas de células escamosas; o una extensa secreción mucinosa en los adenocarcinomas; o hemorragias en las de melanoma, cáncer renal, carcinoma broncogénico o en el coriocarcinoma. Con excepción de las MTS de tumores anaplásicos de pequeñas células y algunos melanomas, las MTS parenquimatosas

tienen bordes bien definidos histológicamente con el tejido nervioso adyacente. La infiltración difusa de las leptomeninges puede ocurrir sola o acompañar a la MTS parenquimatosa. Este tipo de infiltración está más frecuentemente asociada a leucemias, linfomas, cáncer de mama, melanomas, cáncer de pulmón y carcinomas de origen en el tracto gastrointestinal.⁶

Aunque las MTS son tumores fácilmente reconocibles en el examen histopatológico, en ocasiones puede ser necesario recurrir a la inmunohistoquímica y aún a la microscopía electrónica para diagnosticar a las lesiones pobremente diferenciadas. El caso de la MTS única con primario desconocido representa un problema en el cual el análisis histológico puede contribuir casi en el 70% de los casos para orientar al origen del tumor primario. Por ejemplo, la positividad para citoqueratina 7 y para factor-1-transcripción-tiroidea (TTF-1) sugieren origen pulmonar; positividad para citoqueratina 20 y negatividad para citoqueratina 7 apunta a cáncer colorectal; positividad para vimentina y proteína S100 y negatividad para citoqueratinas sugiere melanoma; y positividad para citoqueratina 7 y CA15-3 con negatividad de TTF-1, CA 125, y CA 19-9 es sugerente de cáncer de mama.^{2,7} Otros anticuerpos como PSA identifican al cáncer de próstata, y tanto el Melan A como el HMB45 al melanoma cutáneo.³

6. TRATAMIENTOS ESPECÍFICOS

6.1. CIRUGÍA

Los objetivos de la cirugía son la confirmación del diagnóstico y el alivio rápido de los síntomas. Es un procedimiento de baja morbilidad, que provee buenos resultados y que produce una recuperación neurológica muy veloz al resolver el efecto de masa y el edema cerebral, permitiendo discontinuar los corticoides.^{18, 19, 26, 27, 29, 32, 37, 41}

Los factores a considerar para la indicación quirúrgica incluyen: estado del paciente (edad,



KPS y comorbilidades), número de MTS, y ausencia de MTS extracraneales.

En los pacientes con MTS cerebral única, el KPS es fundamental para la toma de decisiones terapéuticas, por lo que es muy importante identificar si dicho status puede ser corregido con la resección de la metástasis cerebral o si el KPS es dependiente de la enfermedad neoplásica sistémica. Los pacientes con MTS única, KPS alto, que son independientes a pesar del déficit, y que no tienen MTS extracraneales son generalmente los mejores candidatos para la cirugía.^{7,9,16,22,31,37}

Los tumores grandes, accesibles, y con efecto de masa son de resorte quirúrgico. También la cirugía es el tratamiento apropiado para el tumor pequeño que cursa con gran edema perilesional, o cuando presenta necrosis lo que los hace poco respondedores a los tratamientos radiantes.^{33,37} Cuando la lesión asienta en la fosa posterior, el tratamiento preferido también es la cirugía resectiva porque la radioterapia puede aumentar el edema y complicar la situación.^{10,12} Menos frecuente es la indicación por hidrocefalia obstructiva.^{7,22} Algunos pacientes que recibieron tratamientos previos con radioterapia o radiocirugía, y que tuvieron fracaso en el control de la/las MTS o sufrieron radionecrosis sintomática son candidatos para la cirugía sin mayores problemas.^{3,22,40} Los tumores pequeños, accesibles y que tienen escaso edema perilesional pueden ser tratados indistintamente con cirugía o con radiocirugía. Los tumores pequeños <3 cm profundamente localizados se benefician con la radiocirugía, pero no así los profundos de mayor tamaño que tienen un riesgo aumentado de radiotoxicidad.^{9, 18, 20, 23, 34,}

³⁶

En los pacientes con MTS cerebrales múltiples, la causa de muerte suele ser la progresión de la enfermedad neurológica.³⁵ Por este motivo, cuando hay lesiones múltiples pero sin MTS extracraneales, los pacientes con buen status funcional podrían beneficiarse de cirugía, radiocirugía, o de la combinación de ambos métodos para alivio rápido de la lesión más sintomática

con cirugía y control de las restantes con radiocirugía o radioterapia, aunque no hay publicaciones con nivel de evidencia adecuado sobre este tema y no todos los autores coinciden.^{1,14, 26,}

²⁸ Si se decide cirugía, la condición ideal es que las resecciones se realicen en un solo tiempo quirúrgico.^{4,15,17,22,25,42}

La técnica moderna de la cirugía de las MTS está bien reglada. La incisión cutánea preferida es lineal porque favorece la rápida cicatrización en pacientes bajo tratamiento con corticoides o inmunosupresión, y que recibirán radioterapia postoperatoria precoz. Cuando las lesiones asientan en o cerca de áreas elocuentes, la RM funcional y/o la Tractografía preoperatorias contribuyen en la planificación. Las cirugías son guiadas mediante ultrasonido, estereotaxia o neuronavegación, y/o con neurofisiología intraoperatoria, lo que permite realizar procedimientos mínimamente invasivos, precisos, seguros y altamente efectivos.^{30,38,41} El abordaje puede ser transcortical o trans-sulcal dependiendo del volumen y localización de la lesión. El tipo de resección tumoral preferida es "en bloc", salvo que un tamaño voluminoso de la lesión lo haga contraproducente. Las MTS tienden a desplazar más que a infiltrar el tejido cerebral, pero dado que se pueden encontrar células metastásicas a algunos mm del borde lesional, especialmente en los cánceres de pulmón y en los melanomas malignos, lo ideal es reseccionar 5 mm alrededor de la lesión siempre que no se esté en área elocuente. Al finalizar la resección, el cierre dural debe ser hermético.²²

Con respecto al tiempo de supervivencia, Bindal y col. encontraron que los pacientes tratados con cirugía tenían supervivencias más largas que con radiocirugía, 16.4 meses versus 7.5 meses.⁶ También se ha reportado que la cirugía tuvo mejor control local del tumor, y que menos frecuentemente en estos casos la causa de muerte dependió del sistema nervioso.^{4, 5, 6, 33} Al presente, estudios retrospectivos sugieren que ambos métodos son efectivos en términos de supervivencia e independencia funcional, pero no hay estudios con evidencia Clase I comparando



cirugía y radiocirugía.^{2,4, 8,11, 13,18,21,23,36} Esperamos que el estudio fase III EORTC 22952, randomizado y prospectivo pueda ayudar a clarificar los roles de ambas terapias.¹¹

La probabilidad de recurrencia local de las MTS cerebrales tratadas mediante cirugía seguida de radioterapia es baja, mientras que otros métodos como la radiocirugía o la radioterapia cuando se realizan solas presentan casi el doble de posibilidades de recurrencia local.^{6,27,33, 39} La comparación entre cirugía seguida de radioterapia versus radioterapia como único tratamiento, demostró claramente la ventaja del tratamiento combinado con buen nivel de evidencia en dos estudios independientes, prospectivos y randomizados, y aunque algunos centros se estén cuestionando la necesidad de radioterapia postoperatoria de rutina para los pacientes con MTS cerebral única tratada y enfermedad controlada, no hay evidencia que avale esta última conducta en la actualidad.^{24, 27}

6.2. RADIOCIRUGÍA

La Radiocirugía Estereotáctica es en la actualidad, ampliamente conocida y utilizada para el tratamiento de las MTS cerebrales. Mediante el uso de múltiples finos haces de radiación bien colimados, es capaz de destruir pequeñas lesiones intracraneales independientemente de su ubicación y con una precisión submilimétrica. Debido a que las MTS son lesiones extracraneales, la radiocirugía permite entregar a las mismas, una dosis biológicamente efectiva y que por su gran gradiente de dosis, la radiación que recibe el cerebro adyacente es mínima y por lo tanto mínima su afectación.

Las ventajas de esta técnica sobre la cirugía convencional están fundamentadas en su posibilidad de acceder a áreas quirúrgicamente inaccesibles ya sea por la profundidad de su localización o por la elocuencia de sus estructuras, por ser menos invasiva, no hay incisión alguna pues sólo requiere la fijación del marco localizador al cráneo que se realiza con anestesia local y una leve sedación, por su breve

estada hospitalaria, en la mayoría de los centros del mundo se realiza en forma ambulatoria, por su posibilidad de tratar más de una lesión en un solo tiempo y por ser económica, demostrado esto en el análisis de costo-efectividad realizado por la Salud Pública de Francia. Por otro lado la radiocirugía promueve el control de tipos tumorales radioresistentes como son las MTS de melanoma, riñón y colon, donde la radioterapia fraccionada tiene menos efecto.

Con respecto a su efectividad, existen numerosas publicaciones que demuestran un control tumoral local entre el 85% y el 95%, dependiendo de su tamaño y tipo tumoral primario.¹⁻⁸

Una revisión en 21 trabajos publicados, demostró que la sobrevida mediana obtenida con la radiocirugía sobre 1700 casos de MTS tratados con esta técnica fue de 9,6 meses y el porcentaje de control tumoral del 85%.³

Por contrapartida debemos tener en cuenta las desventajas de la radiocirugía respecto a la cirugía y que son: su limitación para tratar volúmenes superiores a 12 cc, su falta de corroboración histológica, considerando que hasta un 11% de pacientes oncológicos tienen otro tipo de lesiones como tumores primarios o abscesos⁶⁻⁷⁻⁹ y por no tener un efecto inmediato, considerando el tiempo medio de respuesta de 20 días para aliviar un síntoma compresivo o reducir la presión intracraneana.

El hecho de su bajo riesgo y facilidad de realización sugieren a la radiocirugía como alternativa a la cirugía en MTS cerebrales de pequeño volumen. No obstante existen, en la actualidad, grandes controversias al respecto, quizás fundamentadas en la falta de estudios prospectivos randomizados que comparen los resultados de ambos tratamientos. Si bien existen numerosos estudios retrospectivos,¹⁻²⁻⁴ que han intentado evaluar la eficacia de estas modalidades las conclusiones obtenidas no son concluyentes como para resolver dichas controversias. Hasta tanto estas controversias se hayan resuelto sería mejor considerar a la cirugía y la radiocirugía como modalidades complementarias más que competitivas, tomando en cuenta que la



radiocirugía es capaz de controlar pequeñas lesiones situadas en áreas críticas o en la profundidad del cerebro con la mínima morbilidad y que la cirugía puede actuar rápidamente para revertir síntomas producidos por lesiones de mayor tamaño.

En referencia a la radiocirugía podríamos considerarla típicamente recomendada en las siguientes situaciones: lesiones solitarias quirúrgicamente inaccesibles; lesiones múltiples; en pacientes que carezcan de condiciones para una cirugía sea esto por lo avanzado de su enfermedad como por patologías concurrentes; o como forma de manejo multimodal, en caso de lesiones múltiples donde una de ellas sea de gran volumen y requiera cirugía, para el tratamiento del resto, de menor tamaño.

También hay que tener presente que el tratamiento de las MTS cerebrales es siempre paliativo dirigido a una complicación de una enfermedad maligna diseminada y que la reducción de tiempos de tratamiento y su dependencia eleva en estos pacientes su calidad de vida.

6.3. RADIOTERAPIA

El tratamiento más reconocido de la enfermedad metastásica cerebral es la radioterapia, con una respuesta al tratamiento entre el 50% y 75%, pero con una sobrevida media de 9 a 18 semanas luego de la radioterapia, especialmente en pacientes con MTS múltiples.^{3, 13, 14, 15, 17, 21}

El tratamiento standard con radioterapia es cráneo total (RCT) 30 Gy en 10 fracciones diarias de 3 Gy⁸ ó 37.5 Gy en 15 fracciones de 2.5 Gy por día (RTOG 9508)(1). El RTOG evaluó en 3 estudios randomizados distintos esquemas de fraccionamiento que varían desde 20 Gy en una semana a 40 Gy en 4 semanas. La mejoría de la función neurológica fue similar en todos (50%) y la duración de la mejoría fue de 10 a 12 semanas.⁴ Esto fue comprobado en otro estudio del RTOG comparando fraccionamientos acelerados (54.4 Gy en 2 fracciones diarias de 1.6 Gy) con el convencional de 30 Gy en 10 días de 3 Gy.^{14, 23} Esquemas rápidos de 15 Gy

en 2 fracciones ó 10 Gy en una fracción han llevado a riesgo de herniación, corta duración de la mejoría, recaídas tempranas y escasas respuestas.⁴

Estudios realizados en Memorial Sloan-Kettering Cancer Center indican que las MTS de cáncer de mama ó pulmón son más radiosensibles y se comprueba por clínica y TAC, a diferencia de las MTS de melanoma, renal o colon. Esto podría avalar el tratamiento localizado en estas últimas, con radioterapia externa conformacional, radioterapia estereotáctica hipofraccionada o radiocirugía dependiendo del volumen de tratamiento.⁵ Sin embargo, esta respuesta no necesariamente se correlaciona siempre con el control local, y lesiones radioreistentes pueden tener mejor control local que las lesiones radiosensibles. Somoza et al. informó de 32 MTS de melanoma en 23 pacientes tratados con radiocirugía, con control local en 31 de 32 MTS (97%) a pesar de una tasa de respuesta en imagen de 13 de 32 (41%).³²

Flickinger et al. informa que la histología de mama es factor predictivo de sobrevida ($p=0.0002$), dado que las pacientes con cáncer de mama tienen una sobrevida de 18 meses en comparación con la sobrevida de 12 meses de otras histologías.¹¹

Neider et al. realizó el análisis por imágenes de la respuesta a la RCT administrando 30 Gy en 10 fracciones en 108 pacientes con 336 lesiones medibles. La tasa de respuesta global fue de 59%, por lesión (respuesta completa 24%, respuesta parcial 35%). Según el tipo histológico la respuesta completa fue de 37% para carcinoma de células pequeñas, 35% para cáncer de mama, 25% para cáncer de células escamosas, 14% para adenocarcinoma no de mama, 0% para carcinoma de células renales y 0% para melanoma. Mejoraba la tasa de respuesta completa cuando se asociaba a pequeños volúmenes y ausencia de necrosis. Se observó remisión completa en 39% de las MTS, 15% de respuesta si la necrosis era menor al 50% y 11% si la necrosis era de 50% ó mayor. La respuesta completa era inversamente relacionada



al volumen, 52% para lesiones de 0.5ml ó menores al 52% hasta 0% para lesiones iguales ó mayores a 10 ml.^{24,25}

Los efectos adversos inmediatos producidos por la radioterapia craneal son alopecia, dermatitis, fatiga y en algunos casos ototoxicidad. A largo plazo, luego de los 6 - 12 meses de finalizado el tratamiento, la toxicidad puede ser ataxia, demencia, incontinencia esfinteriana y trastornos cognitivos.⁹ Algunos prefieren esquemas con tiempos más prolongados de administración, 3 o 4 semanas, con reducción de la dosis por fracción para pacientes de mejor pronóstico, pero esto aún no ha sido validado por estudios prospectivos randomizados.

En relación a radioterapia y cirugía como forma de tratamiento existen 2 estudios randomizados que comparan cirugía y RCT versus RCT sola.^{12,27,26}

En el grupo de Patchell et al. la recurrencia fue del 20% para cirugía más RCT y del 52% para RCT sola ($p < 0.02$), con un tiempo medio de recurrencia de 59 semanas para el tratamiento combinado y de 21 semanas para el de RCT sola ($p < 0.0001$).²⁷ La duración media de la independencia funcional, definida como KPS mayor o igual a 70, fue de 38 semanas para el tratamiento combinado y de 8 semanas para RCT sola ($p < 0.005$).¹⁷ Noordijk et al. halló que la sobrevida media de pacientes con enfermedad extracraneal controlada fue de 12 meses para el tratamiento combinado y 7 meses para el de RCT sola ($p = 0.02$).²⁶ El tratamiento combinado no fue significativamente beneficioso en pacientes con enfermedad extracraneal activa o edad mayor a 60 años (sobrevida media 5 meses en ambos grupos).

Se sabe que la RCT luego de la cirugía disminuye la tasa de recaída tanto en el lecho quirúrgico y también en el resto del cerebro.²⁸ Otro estudio randomizado fue el de Patchell et al. en el que 95 pacientes fueron operados y luego fueron observados o recibieron RCT (50.4 Gy en 28 fracciones); el brazo que recibió RCT tenía una significativa disminución de la recaída.²⁷ Algunos centros en los pacientes de buen pronóstico (RPA clase I), no indican RCT luego

de la cirugía y realizan un estrecho seguimiento del paciente con la finalidad de detectar recurrencias precoces (cada 2 a 3 meses). Pero se debe considerar que la RCT ha demostrado claramente reducir el riesgo de recurrencia local luego de la resección quirúrgica.

Con respecto a radioterapia y radiocirugía, se publicaron tres estudios randomizados^{1,7,13} y 7 retrospectivos^{6,3,22,29,31,34,35} que comparan pacientes tratados con RCT sola vs RCT más radiocirugía. Los tres estudios randomizados incorporaron pacientes con ≤ 3 nuevas MTS y ≤ 4 cm y demostraron mejoría en el control local cuando los pacientes recibían radiocirugía como boost a la RCT, comparado con RCT sola (82%-92% vs 0%-71%). Ninguno demostró mejoría significativa en la sobrevida global en los 2 brazos del estudio. Sin embargo pacientes con MTS presentan una mejora en la sobrevida cuando se agregaba la radiocirugía como boost.

El primero en realizar uno de estos estudios randomizados con RCT con y sin radiocirugía como boost fue Kondziolka et al.¹³ Los criterios de inclusión utilizados fueron KPS mayor ó igual a 70, 2 a 4 metástasis de 2.5cm o menores. La RCT consistió en 30 Gy en 12 fracciones; y la radiocirugía fue realizada dentro del mes anterior o posterior a la RCT a una dosis de 16 Gy. Se ingresaron 27 pacientes y los 2 brazos fueron bien balanceados con respecto a la edad, KPS y presencia de enfermedad extracraneal. El brazo con radiocirugía tuvo una significativa mejoría en el control local de la enfermedad (media, 36 vs. 6 meses; $p = .0005$) y también en el tiempo de recaída de alguna de las MTS (media, 34 vs. 5 meses; $p = .002$). Sin embargo no se encontraron diferencias en la sobrevida global y algunos pacientes que recaeron luego de RCT fueron rescatados con radiocirugía.

En 1996, el RTOG activa un estudio fase III de RCT con y sin radiocirugía como boost (RTOG 9508).¹ Reclutaron 333 pacientes con 1 a 3 metástasis recientemente diagnosticadas. Las MTS únicas debían ser consideradas irreseca-



bles (localización profunda o zona elocuente de la corteza). Los criterios de exclusión fueron MTS en tronco cerebral, quiasma óptico, RPA clase III y pacientes que habían recibido tratamiento sistémico el mes anterior a ser ingresados. La dosis de RCT fue de 37.5 Gy en 15 fracciones de 2.5 Gy diarios y la dosis de radiocirugía se realizó en base al tamaño tumoral de acuerdo a los criterios de toxicidad obtenidos del RTOG 9005, $\leq 2\text{cm}$ (24 Gy); 2.1 - 3cm (18 Gy); 3.1 - 4cm (15 Gy). No se observó mejora de la sobrevida en las MTS múltiples. Un análisis univariado demostró una significativa ventaja en el grupo de RCT más radiocirugía en los siguientes pacientes: aquéllos con MTS única (sobrevida media, 6.5 vs. 4.9 meses; $p = .039$), pacientes con tamaños tumorales $< 2\text{cm}$ (sobrevida media, 6.5 vs. 5.3 meses; $p = .045$) y pacientes con RPA clase I (sobrevida media, 11.6 vs. 9.6 meses; $p = 0.45$). Los pacientes tratados con radiocirugía tendían a estabilizar ó mejorar el KPS a lo largo de 6 meses (3% vs. 27%; $p = .03$). El análisis multivariado demostró que la radiocirugía mejora la sobrevida solamente en pacientes con MTS únicas ($p < .0001$) o RPA clase I ($p < .0001$). El riesgo de recurrencia local fue 43% mayor en el brazo sin radiocirugía. Los pacientes que recibieron solamente radiocirugía tenían mejora del KPS y disminuían la ingesta de corticoides, sin embargo no se vieron diferencias cuando se evaluó el status mental. El autor concluye que la RCT más radiocirugía mejora el KPS de pacientes con 1 a 3 metástasis y la sobrevida en pacientes con metástasis únicas.

Recientemente se publicaron las conclusiones del primer estudio japonés randomizado controlado de 132 pacientes portadores de 1 a 4 MTS cerebrales, cada una $< 3\text{cm}$ de diámetro, ingresados en 11 hospitales de Japón entre Octubre de 1999 y Diciembre de 2003, donde 65 pacientes recibieron RCT más radiocirugía y 67 pacientes radiocirugía sola.² La dosis de RCT elegida fue de 30 Gy en 10 fracciones y la dosis de radiocirugía fue prescrita en el margen tumoral; las MTS menores a 2cm fueron

tratados con dosis de 22 Gy a 25 Gy y en las de diámetro mayor a 2cm las dosis de tratamiento fueron de 18 Gy a 20 Gy; la dosis de radiocirugía fue reducida un 30% cuando fue combinada con RCT, debido a que la dosis óptima de esta combinación aún no ha sido bien determinada por estudios randomizados prospectivos fase I de escalamiento de dosis. El tiempo medio de sobrevida y la tasa actuarial de sobrevida a un año fue de 7.5 meses y 38.5% (IC95%, 26.7% - 50.3%) en el grupo de RCT más radiocirugía, y de 8 meses y 28.4% (IC 95%, 17.6% - 39.2%) para la radiocirugía sola ($p = .42$). La recurrencia tumoral a 12 meses fue 46.8% en el brazo con RCT con radiocirugía, y 76.4% para el brazo de radiocirugía sola ($p < .001$). Los tratamientos de rescate fueron menos frecuentemente requeridos en el grupo de RCT más radiocirugía ($n=10$) que en el grupo de radiocirugía sola ($n=29$) ($p < .001$). La mortalidad debido a causas neurológicas fue del 22.8% en los pacientes que realizaron RCT más radiocirugía, y del 19.3% en los tratados con radiocirugía sola ($p = .64$). Los autores concluyen que la radiocirugía sola sin RCT se asocia a un aumento del riesgo de recurrencia, pero el uso de RCT más radiocirugía no mejora la sobrevida en pacientes con 1 a 4 MTS, los tratamientos de rescate con RCT son frecuentemente requeridos cuando no se usó RCT de inicio.

Se encuentra también en curso un estudio randomizado de cirugía ó radiocirugía con o sin RCT, y creemos que este estudio aportará más datos con respecto al rol de la RCT como adyuvancia. (http://groups.eortc.be/radio/Protocols/22952_26001.htm.)¹⁰

Lindvall P et al.¹⁶ publicaron su experiencia con 77 pacientes tratados con la combinación de RCT y radioterapia estereotáctica conformacional hipofraccionada (RCH) versus RCH sola, siendo ésta una alternativa apropiada para pacientes con MTS mayores a 10 cc. La dosis de RCT fue de 30 Gy y la dosis media estereotáctica fue de 17 Gy en 1 a 3 fracciones, mientras que la dosis y fraccionamiento utiliza-



dos en los casos tratados con RCH fue de 40 Gy en 5 fracciones. El 25% de los pacientes que realizaron RCH sola desarrollaron nuevas MTS distantes del área irradiada, el control local fue del 100% en el tratamiento combinado y 84% en el tratamiento estereotáctico sólo.

El riesgo de nuevas MTS cerebrales luego de la RCT es de aproximadamente el 22% - 73%, pero el porcentaje de pacientes reirradiados es menor de 3 - 10%. Las recurrencias pueden ser tratadas con radiocirugía, cirugía o radioterapia estereotáctica con fraccionamiento standard o hipofraccionada pero lo que se recomienda es realizar una cuidadosa selección de los pacientes, los cuales deberían ser clase I.^{18,19}

Un tema de interés creciente es el de la radioterapia y los radiosensibilizadores. Los radiosensibilizadores son agentes farmacológicos que atenúan la toxicidad producida por la RCT cuando se administran junto con ella. Motexafin Gadolinium (MGd) es un mediador redox que actúa selectivamente sobre las células tumorales disminuyendo el consumo local de oxígeno. Metha et al. comunicaron la sobrevida y seguimiento neurológico de un estudio randomizado de 401 pacientes que realizaron RCT con o sin MGd. No se observaron diferencias significativas en la sobrevida media (5.2 meses en el brazo con el radiosensibilizador comparado con 4.9 meses en el brazo control), pero el deterioro neurológico fue disminuido.²⁰

Otro estudio randomizado fase III se realiza con Efaproxiral RSR 13 que es un modificador alostérico de la hemoglobina y disminuye la afinidad del oxígeno por la hemoglobina, aumentando la concentración de oxígeno en los tejidos. Los pacientes realizaron RCT 30 Gy en 10 fracciones con suplemento de oxígeno con o sin RSR 13. Los pacientes con RSR 13 experimentaron mejoría de la sobrevida con respecto a los del grupo control (5.3 meses vs. 4.5 meses). Entre pacientes con cáncer de mama la sobrevida con RSR 13 fue de 8.7 meses y de 4.6 en el brazo control. Aún no se puede determinar la utilidad de éstos radiosensibilizadores en el tratamiento de los pacientes con MTS en SNC,

pero los resultados preliminares son alentadores.^{30,33}

6.4. QUIMIOTERAPIA

El papel de la quimioterapia en el tratamiento de los pacientes con MTS cerebrales no está claramente definido. En el momento actual la quimioterapia se usa muy poco en el manejo de las MTS cerebrales en pacientes no incluidos en protocolos de investigación. La excepción a esto son los tumores muy quimiosensibles como el carcinoma de células pequeñas de pulmón, los tumores germinales y las neoplasias linfoides. Las MTS de carcinoma de pulmón a células no pequeñas y de cáncer de mama son menos quimiosensibles.¹⁶

Tradicionalmente se ha asumido que la BHE previene que los agentes quimioterapéuticos ingresen al SNC. Sin embargo existe evidencia que la BHE se interrumpe parcialmente en las MTS cerebrales.¹⁵ Este hecho sugiere que otros factores pueden contribuir a los resultados poco alentadores del uso de quimioterapia en pacientes con MTS cerebrales. Estos factores incluyen la resistencia intrínseca de muchos de los tumores que metastatizan en cerebro, el uso de drogas que atraviesan la BHE en lugar de usar agentes conocidos como efectivos en la enfermedad primaria y la tendencia de las MTS cerebrales a desarrollarse después que los agentes quimioterapéuticos han fallado en el control de la enfermedad sistémica.^{15,6} La interrupción de la BHE se observa claramente en las TAC y RM de cerebro como edema y captación de contraste, aún en lesiones de pocos milímetros. Algunos estudios han demostrado que la penetración de la quimioterapia de agentes con limitada habilidad de cruzar la BHE intacta no difiere de la penetración en MTS extraneurales.^{20,21}

Además algunos estudios clínicos demuestran respuestas objetivas a la quimioterapia sistémica similares para las MTS cerebrales y las MTS sistémicas. Para tipos tumorales específicos y varios regímenes terapéuticos la respuesta observada de las MTS cerebrales es la siguien-



Tabla 3 ²²

Autor (ref)	# Ptes	Tumor primario	Tratamiento previo	Tratamiento	RO %	Sobrevida media en meses
Bernardo y col	22	Pulmón no pequeñas cel	No	VCR GEM CARBO	45	7
Franciosi y col	43	Pulmón no pequeñas cel	No	CCDP VP16	37	8
Robinet y col	76	Pulmón no pequeñas cel	No	CDDP VNB	27	No aplica
Postmus y col	80	Pulmón pequeñas cel	Qx 69	VM26	33	No Inform
Postmus y col	60	Pulmón pequeñas cel	Qx 43	VM26	21	No inform
Twelves y col	19	Pulmón pequeñas cel	No	CFM VCR VP16	53	6.5
Korfel y col	30	Pulmón pequeñas cel	Qx todos Rx 8	TOPO	33	3.6
Groen y col	20	Pulmón pequeñas cel	Qx todos Rx 13	CARBO	40	No inform
Cocconi y col	22	Mama	Si incluye Qx	CDDP VP16	55	13
Boogerd y col	22	Mama	Qx 7 Rx/MC 7	CMF o FEC	47	6
Rosner y col	100	Mama	Qx 63	Varios	50	No inform
Franciosi y col	56	Mama	Qx 28	CDDP VP16	51	13
Chang y col	34	Melanoma	Qx 5	DTIC/FOTO	12	4.5

Ref: referencias, Ptes: pacientes, RO: respuesta objetiva, RC: respuesta completa, RP: respuesta parcial y EE: enfermedad estable. Qx quimioterapia, Rx radioterapia cráneo total

Autor (ref)	TMZ dosis/m2/d	# Ptes	RO	Sobrevida media en meses
[8,1,13,19,2,11,3,23,9]				
Agente único				
Christodoulou	150x5c/4	27	4	4.5
Abrey	150x7c/2	41	6	6.6
Friedman	150x7c/2	Pulmón 29, mama15, melanoma 3, otros 5	3 RP pulmón 2 melanoma 1	No inform Todos pretratados Todos pretratados
Siena	150x7c/2	Pulmón 21, mama 21 melanoma 21	24/19/40 RP+EE	No inform
Agarwala	200x5c/4	117	1RC 7RP	3.5
+ Rx cráneo total				
Dardoufas	60+ 36-39 Gy	20	4 RC 7 RP	No inform
Antonadou	30 Gy	123 (108 pulmón)	31 vs 50 (p=0.028)	4,93 vs 7,87
	vs 75+ 30 Gy randomizado			RR Ptes pulmón 27%.vs 48 (p=0.031) Mediana progresión SNC 4.8 m vs 50% sin enfermedad en SNC (p<0.001).
Verger	40 Gy vs	44 40 Gy		3.7 vs 4.5
	75+ 40 Gy randomizado	41 75+ 40 Gy		Muerte progresión SNC 68% vs(41% p=0.045
Christodoulou	150-200 +CDDP 75	mama 15, pulmón 12 otros 5	1 RC (pulmón no peq cel) 9 RP (6 mama, 2 melanoma 1 pulmón no peq cel	5.5
				17 Rx cerebral 27 quimioterapia por enfermedad extra craneana

Ref: referencias, TMZ: Temozolomide, Ptes: pacientes, RO: respuesta objetiva, RC: respuesta completa, RP: respuesta parcial y EE: enfermedad estable.



te: cáncer de pulmón de células no pequeñas (27% a 45%), cáncer de pulmón de células pequeñas (21% a 40%), cáncer de mama (47% a 55%), y melanoma (12%). La mediana de supervivencia fue: cáncer de pulmón de células no pequeñas (7 a 8 meses), cáncer de pulmón de células no pequeñas (3 a 6 meses), cáncer de mama (6 a 13 meses), y melanoma (4.5 meses).^{10,5,4} Los escasos estudios fase III comparando quimioterapia sola vs. la combinación de quimioterapia y RCT no son conclusivos y no existen estudios comparando quimioterapia sola vs. RCT.^{18,12, 17}

Aunque, como dijimos anteriormente, el papel de la quimioterapia en el tratamiento de las MTS cerebrales aun es un tema controvertido una nueva generación de drogas antineoplásicas muestra alguna promesa.

TEMOZOLAMIDA

Varios estudios fase II sugieren que la temozolamida como agente único tiene una actividad moderada en pacientes con MTS cerebrales recaídas o progresadas. La eficacia de esta droga más RCT en forma concomitante en pacientes con diagnóstico reciente de MTS cerebrales se evaluó en 4 estudios fase II. El más importante en número incluyó 123 pacientes, 108 con cáncer de pulmón a células no pequeñas. Los pacientes fueron randomizados para recibir temozolamida (75 mg/m²/d) + RCT (10 fracciones de 3 Gy cada una) o RCT sola. Además los pacientes asignados al tratamiento concomitante continuaron luego de un mes de finalizada la radioterapia con temozolamida (200 mg/m² día 1 a 5 cada 4 semanas por 6 ciclos). El grupo que recibió el tratamiento combinado presentó una respuesta mayor que los que recibieron radioterapia sola (50% v 31%); (p=0.028). Los pacientes menores de 60 años y con un KPS mayor a 90 fueron los que más se beneficiaron (P = .003). No hubo diferencia en la supervivencia (4,93 vs. 7,87 meses; P = .179)

TOPOTECAN

La potencial actividad antitumoral del topotecan en pacientes con MTS cerebrales de carcinoma de pulmón a células no pequeñas se ha investigado en varios estudios. En un estudio multicéntrico fase II se utilizó topotecan en 30 pacientes pretratados con carcinoma de pulmón a células no pequeñas que recayeron con MTS cerebrales sintomáticas. Catorce habían recibido una línea de tratamiento y 16 dos o más líneas, 8 habían recibido también RCT (7 profiláctico). Veinticuatro pacientes presentaban MTS sistémicas concomitantes. Las MTS cerebrales respondieron en el 33 % de los pacientes (3 RC y 7 RP). Cuatro de los pacientes respondedores habían recibido RCT. La respuesta sistémica fue del 29% (7/24). La mediana a la progresión de 3.1 meses (0.25-14.2+ meses) y la mediana de supervivencia de 3.6 meses (0.25-14.2+ meses).¹⁴

GEFITINIB

El gefitinib es un inhibidor del receptor asociado a la tirosinkinasa del factor de crecimiento epidérmico. Es activo por vía oral. Un estudio fase II incluyó 27 pacientes con cáncer de pulmón a células no pequeñas. La dosis utilizada fue de 250 mg día. Veinte pacientes (74%) habían recibido platino en primera línea y 11 (41%) RCT. Para veinte pacientes evaluables la respuesta sistémica fue del 30% (6 RP). Con respecto a las MTS cerebrales dos pacientes obtuvieron respuesta (uno completa). Ambos pacientes habían recibido RCT.⁷

EN CONCLUSIÓN

1. La BHE está interrumpida en los pacientes con imágenes en RM que captan contraste y por lo tanto ésta no limita el uso de quimioterapia.
2. La respuesta de estas MTS cerebrales a la quimioterapia será similar a la respuesta del tumor primario.
3. El tratamiento quimioterápico inmediato (1ra línea) en lugar de la radioterapia para las MTS cerebrales debería basarse por lo tanto no en la premisa de si la droga penetra la BHE sino en la quimiosensibilidad de la lesión primaria.



4. La quimioterapia en primera línea para MTS cerebrales debería considerarse en pacientes con

- a. Tumores primarios quimiosensibles
- b. Con MTS cerebrales clínicamente asintomáticas o con signos y síntomas neurológicos mínimos y en los cuales hay indicación de quimioterapia sistémica por MTS en otras localizaciones no cerebrales.
- c. Debería considerarse también en pacientes con MTS cerebrales recaídos a la radioterapia y excelente status funcional

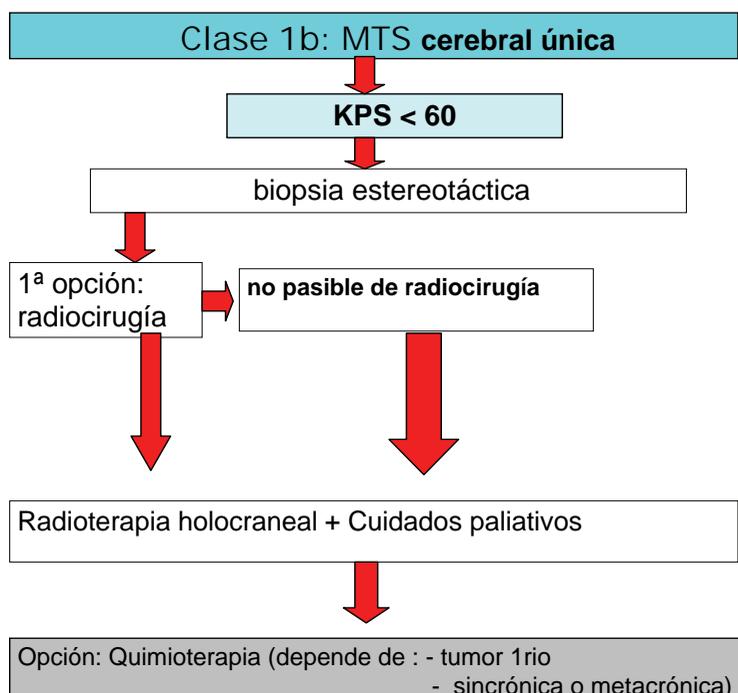
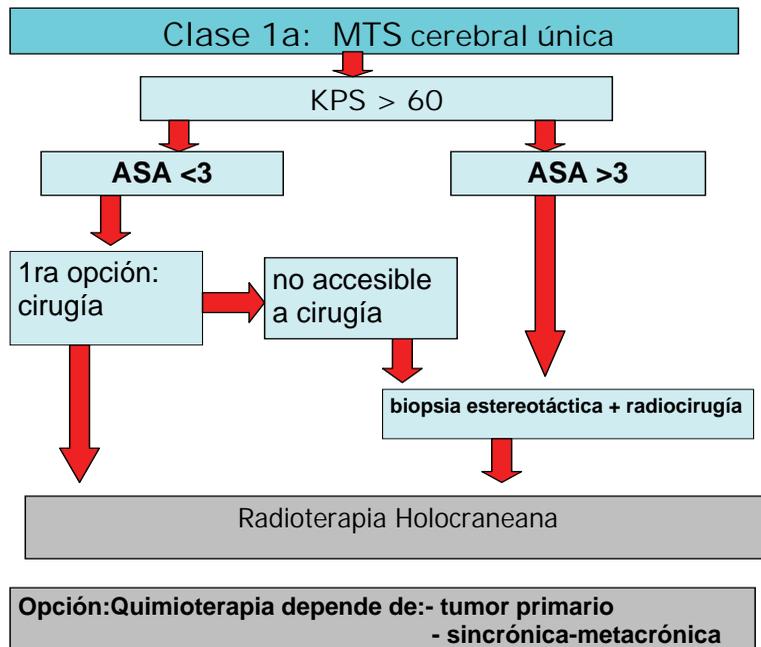
5. Las drogas anticonvulsivantes pueden alterar significativamente la farmacocinética de los agentes quimioterapéuticos. Este hecho debe siempre tenerse en cuenta en la elección de los

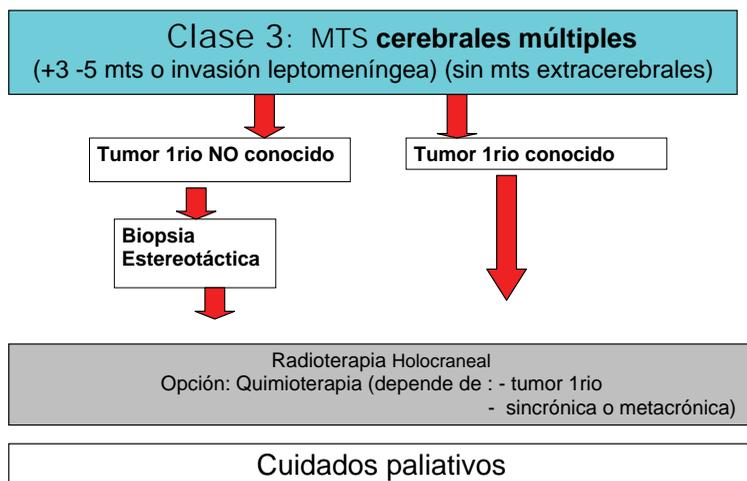
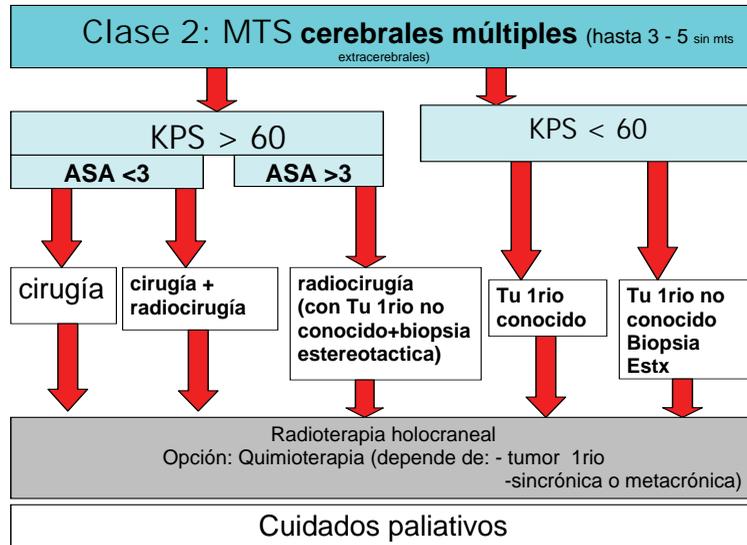
fármacos anticonvulsivantes a usar cuando el paciente requiera citostáticos que se metabolizan a través del citocromo P450. Los anticonvulsivantes no deben usarse en forma profiláctica en pacientes que no han tenido convulsiones previamente. La excepción podrían ser los pacientes con MTS de melanoma que se localizan frecuentemente en la sustancia gris y aquellos que presentan concomitantemente enfermedad leptomeníngea.

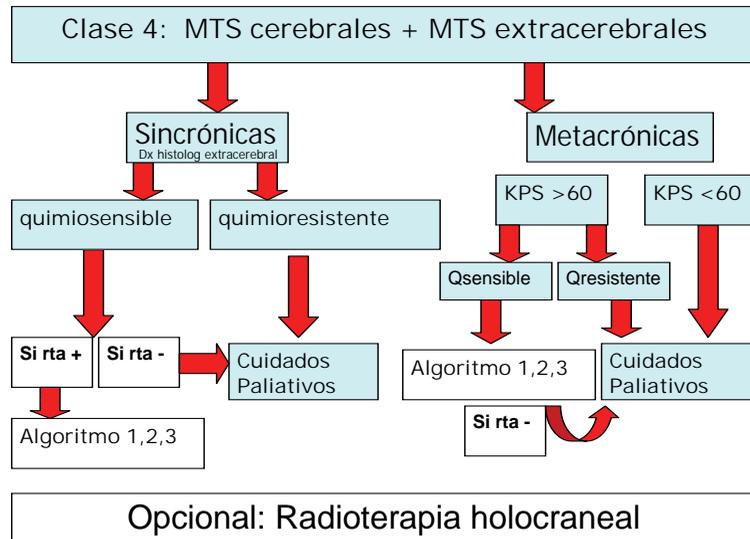
7. CONSENSO PARA EL TRATAMIENTO DE LAS METÁSTASIS CEREBRALES

Clasificación de MTS cerebrales

- clase 1a y 1b: única
- clase 2: múltiples (hasta 3 - 5 mts)
- clase 3: diseminada (+3 - 5 mts o con invasión leptomeníngea)
- clase 4: con MTS extracraneales







8. REFERENCIAS

GENERALIDADES

1. Bajaj GK, Kleinberg L, Terezakis S. Current concepts and controversias in th treatment of parenchymal brain metastases: improved outcomes with aggressive management. *Cancer Invest* 23 (4): 363-376, 2005.
2. Bindal AK, Bindal RK, Hess KR, Shiu A, Hassenbuch SJ, Shi WM, Sawaya R. Surgery versus radiosurgery in the treatment of brain metastases. *J Neurosurg* 84. 748-754, 1996 .
3. Darc AO, Sawaya R. Surgery versus Radiosurgery for brain metastases: Surgical advances and radiosurgical myths. *Clin Neurosurg* 51: 255-263, 2004
4. Davis PC, Hudgins PA, Peterman SB , et al. Diagnosis of cerebral metastases: Double-dose delayed CT versus enhanced MR imaging. *AJNR Am J Neuroradiol* 12: 293-300, 1991.
5. Ewend MG, Elbabaa S, Carey LA. Current treatment paradigmas for the management of patients with brain metastases. *Neurosurgery* 57(5Suppl): S66-77, 2005.
6. Hernandez D, Rabadán AT, Sardi M, Castiglioni M, Christiansen S. The value of RPA's Classification in the analysis of the survival time in a series of 54 patients with brain metastases treated by surgery and radiotherapy. 74th Annual Meeting of the American Association of Neurological Surgeons (AANS). San Francisco. April 22-27, 2006.
7. Kaal EVC, Niël Ch GJH, Vecht ChJ. Therapeutic management of brain metastasis. *Lancet Neurol* 4: 289-98, 2005
8. Mangiardi J, Wadowitz A. Controversy Brain Metastases: "Ideal Treatment"? Part I Moderator Overview. *Clinical Neurosurgery* 51: 248-254, 2004.
9. Martin JJ, Kondziolka D. Indications for resection and radiosurgery for brain metastases. *Current Opinion in Oncology* 17: 584-587, 2005.
10. Mehta MP, Rodrigus P, Terhaard CH, et al. Survival and neurologic outcomes in a randomized trial of motexafin gadolinium and whole radiation therapy in brain metastases. *J Clin Oncol* 21: 2529-36, 2003.
11. Mintz AP, Caincross JG. Treatment of a single brain



metastasis: The role of radiation following surgical resection. *JAMA* 280: 1527-1529, 1998.

12. Modha A, Shepard SR, Gutin PH. Surgery of brain metastases-Is there still a place for it? *Journal of Neuro-Oncology* 75 (1): 21-29, 2005.

13. Norden AD, Wen PY, Kesari S. Brain metastases. *Curr Opin Neurol* 18 (6): 654-661, 2005.

14. Noordijk EM, Vecht CJ, Haaxma-Reiche H, Padberg GW, Voormolen JH, Hoekstra FH, Tans JT, Lambooy N, Metsaars JA, Wattendorff AR, Brand R, Hermans J. The choice of treatment of single brain metastasis should be based on extracranial tumor activity and age. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 29: 711-717, 1994.

15. Patchell RA, Tibbs PA, Walsh JW, Dempsey RJ, Mohiuddin M, Kryscio RJ, Markesbery WR, Macdonald JS, Young B. A randomized trial of surgery in the treatment of single metastases to the brain. *N Engl J Med* 322: 494-500, 1990.

16. Patchell RA, Tibbs PA, Regine WF, Dempsey RJ, Mohiuddin M, Kryscio RJ, Markesbery WR, Foon KA, Young B. Postoperative radiotherapy in the treatment of single metastases of the brain: A randomized trial *JAMA* 280: 1485-1489, 1998.

17. Tsukada Y, Fouad A, Picaren JW, Lane WW. Central nervous system metastasis from breast carcinoma. Autopsy study. *Cancer* 52: 2349-2354, 1983.

18. Vecht CJ, Haaxma-Reiche H, Noordijk EM, et al. Treatment of a single brain metastasis: radiotherapy alone or combined with neurosurgery? *Ann Neurol* 33: 583-90, 1993.

19. Vogelbaum MA, Suh JH. Resectable brain metastases. *J Clin Oncol* 10;24(8): 1289-94, 2006.

20. Zimm S, Wampler GL, Stablein D, et al. Intracerebral metastases in soli-tumor patients : Natural history and results of treatment. *Cancer* 48 : 384-394, 1981.

TRATAMIENTO SINTOMÁTICO

USO DE CORTICOIDES

1. Boyd TS, Mehta MP. Stereotactic radiosurgery for brain metastases. *Oncology* 13: 1397-1409, 1999.

2. Lagerwaard FJ, Levendag PC, Nowak PJCM, et al. Identification of prognostic factors in patients with brain metastases: a review of 1292 patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 43: 795-803, 1999 .

3. Sneed PK. Metastatic brain tumors. En: *Brain Cancer. Atlas of Clinical Oncology of American Cancer Soci-*

ety. 375-390, 2002.

4. Vecht CJ, Hovestadt A, Verbiest HB, van Vliet JJ, van Putten WL. Dose-effect relationship of dexamethasone on Karnofsky performance in metastatic brain tumors. A randomized study of doses of 4, 8, and 16 mg per day. *Neurology* 44: 675-680, 1994.

USO DE ANTICONVULSIVANTES

1. Anhut H, Ashman P, Feuerstein T, et al, for the International Gabapentin Study Group. Gabapentin as add-on therapy in patients with partial seizures. *Epilepsia* 1994; 35: 795-801.

2. Arzimanoglou A, Dumas C, Ghirardi L. Multicentre clinical evaluation of vigabatrin (Sabril) in mild to moderate partial epilepsies. French Neurologists Sabril Study Group. *Seizure* 1997; 6: 225-31.

3. Arroyo S, Anhut H, Kugler AR, et al. Pregabalin add-on treatment: a randomized, double-blind, placebo-controlled, dose-response study in adults with partial seizures. *Epilepsia* 2004; 45(1): 20-7.

4. Barcs G, Walker E, Elger C, et al. Oxcarbazepine placebo-controlled, dose-ranging trial in refractory partial epilepsy. *Epilepsia* 2000; 41: 1597-1607.

5. Baulac M, Cavalcanti D, Semah F, et al, for the French Gabapentin Collaborative Group. Gabapentin added-on therapy with adaptable dosages in 610 patients with partial epilepsy: an open, observational study. *Seizure* 1998; 7: 55-62.

6. Ben-Menachem E, Henricksen O, Dam M, et al. Double-blind, placebo-controlled trial of topiramate as add-on therapy in patients with refractory partial seizures. *Epilepsia* 1996; 37: 539-43.

7. Ben-Menachem E, Falter U. Efficacy and tolerability of levetiracetam 3000 mg in patients with refractory partial seizures: a multicenter, double-blind, responder-selected study evaluating monotherapy. *Epilepsia* 2000; 41: 1276-83.

8. Betts T, Waegemans T, Crawford P. A multicentre, double-blind, randomized, parallel group study to evaluate the tolerability and efficacy of two oral doses of levetiracetam, 2000 mg daily and 4000 mg daily, without titration in patients with refractory epilepsy. *Seizure* 2000; 9: 80-7.

9. Binnie C, Debets M, Engelsman M, et al. Double-blind crossover trial of lamotrigine as add-on therapy in intractable epilepsy. *Epilepsy Res* 1989; 4: 222-9.

10. Boas J, Dam M, Friis M, et al. Controlled trial of lamotrigine (Lamictal) for treatment-resistant partial seizures.



Acta Neurol Scand 1996; 94: 247-52.

11. Cereghino J, Biton V, Abou-Khalil B, et al. Levetiracetam for partial seizures: results of a double blind, randomized clinical trial. *Neurology* 2000; 55: 236-42.

12. Coppola G, Terraciano A, Pascotto A. Vigabatrin as add-on therapy in children and adolescents with refractory epilepsy: an open trial. *Brain Dev* 1997; 19: 459-63.

13. Dalla Bernardina B, Fontana E, Vigeveno F, et al. Efficacy and tolerability of vigabatrin in children with refractory partial seizures: a single-blind dose-increasing study. *Epilepsia* 1995; 36: 687-9.

14. Elger CE, Brodie MJ, Anhut H, Lee CM, Barrett JA. Pregabalin add-on treatment in patients with partial seizures: a novel evaluation of flexible-dose and fixed-dose treatment in a double-blind, placebo-controlled study. *Epilepsia* 2005; 46(12): 1926-36.

15. Faught E, Wilder B, Ramsay R, et al. Topiramate placebo-controlled dose-ranging trial in refractory partial epilepsy using 200, 400, and 600 mg daily doses. *Neurology* 1996; 46: 1684-16.

16. French JA, Kugler AR, Robbins JL, Knapp LE, Garofalo EA. Dose-response trial of pregabalin adjunctive therapy in patients with partial seizures. *Neurology* 2003 27; 60(10): 1631-7.

17. Guberman A, Bruni J. Long-term open multicentre, add-on trial of vigabatrin in adult resistant partial epilepsy. The Canadian Vigabatrin Study Group. *Seizure* 2000; 9:112-8.

18. Houtkooper M, Lammertsma A, Meyer J, et al. Oxcarbazepine (GP 47.680): a possible alternative to carbamazepine? *Epilepsia* 1987; 28: 693-8.

19. Jawad S, Richen A, Goodwin G, et al. Controlled trial of lamotrigine (Lamictal) for refractory partial seizures. *Epilepsia* 1989; 30: 356-63.

20. Kalviainen R, Brodie M, Duncan J, et al. A double-blind, placebo-controlled trial of tiagabine given three-times daily as add-on therapy for refractory partial seizures. *Epilepsy Res* 1998; 30:31-40.

21. Leppik I, Willmore L, Homan R, et al. Efficacy and safety of zonisamide: results of a multicenter study. *Epilepsy Res* 1993; 14: 165-73.

22. Loiseau P, Yuen A, Duche B, et al. A randomized double-blind crossover add-on trial of lamotrigine in patients with treatment-resistant partial seizures. *Epilepsy Res* 1990; 7: 136-145.

23. Marson AG, Williamson PR, Clough H, Hutton JL, Chadwick DW. Epilepsy Monotherapy Trial Group, Carba-

mazepine versus Valproate monotherapy for epilepsy: meta-analysis. *Epilepsia* 2002; 43:505-513.

24. McLean M, Ramsay R, Leppik I, et al. Gabapentin as add-on therapy in refractory partial epilepsy: a double-blind, placebo-controlled, parallel group study. *Neurology* 1993; 43: 2292-8.

25. National Institute for Clinical Excellence (NICE). Guidelines Development methods. Guideline Development Methods, Chapter 7: Reviewing and grading the evidence. London: NICE; February 2004 (updated March 2005). http://www.nice.org.uk/pdf/GDM_Chapter7_0305.pdf.

26. National Institute for Clinical Excellence (NICE). Guidelines Development methods. Guideline Development Methods - Chapter 11 Creating guideline recommendations. London: NICE; February 2004 (updated March 2005). http://www.nice.org.uk/pdf/GDM_Chapter11_0305.pdf.

27. Privitera M, Fincham R, Penry J, et al. Topiramate placebo-controlled dosing ranging trial in refractory partial epilepsy using 600, 800, and 1,000 mg daily doses. *Neurology* 1996; 46: 1678-83.

28. Rimmer E, Richens A. Double-blind study of gamma-vinyl GABA in patients with refractory epilepsy. *Lancet* 1984; 1: 189-90.

29. Sachdeo R, Leroy R, Krauss G, et al. Tiagabine therapy for complex partial seizures: a dose frequency study. *Arch Neurol* 1997; 54: 595-601.

30. Sander J, Patsalos P, Oxley J, et al. A randomized double-blind placebo-controlled add-on trial of lamotrigine in patients with severe epilepsy. *Epilepsy Res* 1990; 6: 221-6.

31. Sander J, Trevisol-Bittencourt P, Hart Y, Shorvon S. Evaluation of vigabatrin as an add-on drug in the management of severe epilepsy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1990; 53: 1008-10.

32. Schapel G, Beran R, Vajda F, et al. Double blind, placebo controlled, crossover study of lamotrigine in treatment resistant partial seizures. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1993; 56: 448-53.

33. Sharief M, Viteri C, Ben-Menachem E, et al. Double-blind, placebo-controlled study of topiramate in patients with refractory partial epilepsy. *Epilepsy Res* 1996; 25: 217-24.

34. Shorvon S, Lowenthal A, Janz D, et al. Multicenter double-blind, randomized, placebo controlled trial of levetiracetam as add-on therapy in patients with refractory partial seizures. *Epilepsia* 2000; 41: 1179-86.

35. Siegel H, Kelley K, Stertz B, et al. The efficacy of felbamate as add-on therapy to valproic acid in the Lennox-Gas-



taut syndrome. *Epilepsy Res* 1999; 34: 91-7.

36. Sivenius J, Kalviainen R, Ylinen A, et al. Double blind study of gabapentin in the treatment of partial seizures. *Epilepsia* 1991; 32: 539-42.

37. Smith D, Baker G, Davies G, et al. Outcomes of add-on treatment with lamotrigine in partial epilepsy. *Epilepsia* 1993; 34: 312-22.

38. Tassinari C, Michelucci R, Chauvel P, et al. Double-blind, placebo-controlled trial of topiramate (600 mg daily) for the treatment of refractory partial epilepsy. *Epilepsia* 1996; 37: 763-8.

39. Theodore W, Raubertas R, Porter R, et al. Felbamate: a clinical trial for complex partial seizures. *Epilepsia* 1991; 32: 392-7.

40. Tudur Smith C, Marson AG, Williamson PH. Carbamazepine versus Phenobarbitone monotherapy for epilepsy (Cochrane Review) In: *Cochrane Library*, Issue 4, 2004. Chichester U.K: John Wiley and sons, Ltd.

41. Uthman B, Rowan J, Ahmann P, et al. Tiagabine for complex partial seizures. *Arch Neurol* 1998; 55: 56-62.

42. Yen D, Yu H, Guo Y, et al. A double-blind, placebo-controlled study of topiramate in adult patients with refractory partial epilepsy. *Epilepsia* 2000; 41: 1162-6.

PROFILAXIS ANTICONVULSIVANTE

1. Forsyth PA, Weaver S, Fulton D, et al. Prophylactic anti-convulsants in patients with brain tumour. *Can J Neurol Sci*. 30:106-112; 2003

2. Franceschetti S, Binelli S, Casazza M, et al. Influence of surgery and antiepileptic drugs on seizures symptomatic of cerebral tumours. *Acta Neurochir (Wien)*103:47-5, 1990 .

3. Glantz MJ, Cole BF, Friedberg MH, et al. A randomized, blinded, placebo-controlled trial of divalproex sodium prophylaxis in adults with newly diagnosed brain tumors. *Neurology* 46:985-991, 1996.

4. Glantz MJ, Cole BF, Forsyth PA, Rect. LD, Wen PY, Chamberlain MC, Grossman SA, Cairncross JG. Practice parameter: Anticonvulsant prophylaxis in patients with newly diagnosed brain tumors. Report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology* 54:1886-1993, 2000.

5. Jadad AR, Moore RA, Carroll D, Jenkinson C, Reynolds DJ, Gavaghan DJ, et al. . Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: is blinding necessary? *Controlled Clin Trials* 17:1-12, 1996.

6. Lee ST, Lui TN, Chang CN, et al. Prophylactic anticonvul-

sants for prevention of immediate and early postcraniotomy seizures. *Surg Neurol* 31:361-364, 1989.

7. North JB, Penhall RK, Hanieh A, Frewin DB, Taylor WB. Phenytoin and postoperative epilepsy: a double-blind study. *J Neurosurg* 58:672-677, 1983;.

8. Sirven, Joseph I. MD; Wingerchuk, Dean M. MD; Dratzkowski, Joseph F. MD; Lyons, Mark K. MD; Zimmerman, Richard S. MD. Seizure Prophylaxis in Patients With Brain Tumors: A Meta-analysis. *Mayo Clin Proc.* 79(12): 1489-1494, 2004.

CLASIFICACIÓN

1. Gaspar L, Scott C, Rotman M, et al. Recursive partitioning analysis (RPA) of prognostic factors in three Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) brain metastases trials. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 37: 745-51, 1997.

2. Gaspar LE, Scott C, Murray K, Curran W. Validation of the RTOG recursive partitioning analysis (RPA) classification for brain metastases. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 47: 1001-06, 2000.

3. Hernandez D, Rabadan AT, Sardi M, Ferrara MP, Castiglioni M, Christiansen S - The value of RPA's Classification in the analysis of the survival time in a series of 54 patients with brain metastases treated by surgery and radiotherapy. 74th Annual Meeting of the American Association of Neurological Surgeons (AANS). San Francisco. April 22-27, 2006

4. Lutterbach J, Bartelt S, Ostertag C. Long-term survival in patients with brain metastases. *J Cancer Res Clin Oncol* 128: 417-25, 2002.

5. Regine WF, Rogozinska A, Kryscio RJ, Tibbs PA, Young AB, Patchell RA. Recursive partitioning analysis classifications I and II: applicability evaluated in a randomized trial for resected single brain metastases. *Am J Clin Oncol* 27: 505-09, 2004.

CONFIRMACIÓN HISTOPATOLÓGICA

1. Barker FG2nd. Surgical and radiosurgical management of brain metastases. *Surg Clin North Am* 85: 329-345, 2005

2. Drlicek M, Bodenteich A, Urbanits S, Grisold W. Immunohistochemical panel of antibodies in the diagnosis of brain metastases of the unknown primary. *Pathol Res Pract.* 200(10):727-34,2004

3. Giordana MT, Cordera S, Boghi A. Cerebral metastases as first symptom of cancer: a clinico-pathologic study. *J Neurooncol.*50(3):265-73, 2000

4. Hojo S, Hirano A, Pathology of metastases affecting the



central nervous system. In: Takakura K, Sano K, Hojo S et al editors. *Metastatic Tumors of the central nervous system*. Tokyo: Igaku- Shoin p 5-35, 1982

5. Patchell RA, Tibbs PA, Walsh JW, Dempsey RJ, Mohiuddin M, Kryscio RJ, Markesbery WR, Macdonald JS, Young B. A randomized trial of surgery in the treatment of single metastases to the brain. *N Engl J Med* 322: 494-500, 1990.
6. Posner JB. *Neurologic complications of Cancer*. FA Davis. Philadelphia. 1995
7. Taweevisit M, Isarakul P, Chaipipat M, Keetacheeva K, Wattanasirmit V, Shuangshoti S. Cytokeratin 7 and 20 as immunohistochemical markers in identification of primary tumors in craniospinal metastases: do they have a significant role? *Neuropathology* 23(4):271-4, 2003.
8. Voorhies RM, Sundaresan N, Thaler HT. The single supratentorial lesion. An evaluation of preoperative diagnostic tests. *J Neurosurg* 53: 364-368, 1980.

CIRUGÍA

1. Andrews DW, Scout CB, Sperduto PW, Flanders AE, Gaspar LE, Schell MC, Werner-Wasik M, Demas W, Ryu J, Bahary JP, Souhami L, Rotman M, Mehta MP, Curran WJ Jr. Whole brain radiation therapy with or without radiosurgery boost for patients with one to three brain metastases : Phase III results of the RTOG 9508 randomised trial. *Lancet* 363: 1665-1672, 2004.
2. Auchter RM, Lamond JP, Alexander E, Buatti JM, Chappell R, Friedman WA, Kinsella TJ, Levin AB, Noyes WR, Schultz CJ, Loeffler JS, Mehta MP. A multiinstitutional outcome and prognostic factor analysis of radiosurgery for resectable single brain metastasis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 35: 27-35, 1996.
3. Barker FG 2nd. Surgical and radiosurgical management of brain metastases. *Surg Clin North Am* 85: 329-345, 2005
4. Bindal RK, Sawaya R, Leavens ME, Lee JJ. Surgical treatment of multiple brain metastases. *J Neurosurg* 79: 210-216, 1993
5. Bindal RK, Sawaya R, Leavens ME, Hess KR, Taylor SH. Reoperation for recurrent metastatic brain tumors. *J Neurosurg* 83: 600-604, 1995
6. Bindal AK, Bindal RK, Hess KR, Shiu A, Hassenbuch SJ, Shi WM, Sawaya R. Surgery versus radiosurgery in the treatment of brain metastases. *J Neurosurg* 84: 748-754, 1996
7. Black PM, Johnson MD. Surgical resection for patients with solid brain metastases: current status. *J Neurooncol* 69:

119-124, 2004

8. Chang EL, Selek U, Hassenbuch SJ 3rd, et al. Outcome variation among "radioresistant" brain metastases treated with stereotactic radiosurgery. *Neurosurgery* 56: 936-945, 2005
9. Darc AO, Sawaya R. Surgery versus Radiosurgery for brain metastasis: Surgical advances and radiosurgical myths. *Clin Neurosurg* 51: 255-263, 2004
10. Delattre JY, Krol G, Thaler HT, Posner JB. Distribution of brain metastases. *Arch Neurol* 45:741-744, 1988
11. European Organisation for Research and Treatment of Cancer: EORTC 22952/26001: A randomized phase III study of no radiotherapy versus whole brain radiotherapy for 1-3 metastases from solid tumour after surgical resection or radiosurgery. Available at: http://groups.eortc.be/radio/Protocols/22952_26001.htm.
12. Fadul C, Misulis KE, Wiley RG. Cerebellar metastases: diagnostic and management considerations. *J Clin Oncol* 5: 1107-15, 1987
13. Fuentes R, Bonfill X, Exposito J. Surgery versus radiosurgery for patients with a solitary brain metastasis from non-small cell lung cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 25:1: CD4840, 2006
14. Fujimaki T. Surgical treatment of brain metastasis. *Int J Clin Oncol* 10: 74-80, 2005
15. Hazuka MB, Burleson Wd, Stroud DN, Leonard CE, Lilehei KO, Kinzie JJ. Multiple brain metastases are associated with poor survival in patients treated with surgery and radiotherapy. *J Clin Oncol* 11: 369-373, 1993
16. Hernandez D, Rabadán AT, Sardi M, Castiglioni M, Christiansen S. The value of RPA's Classification in the analysis of the survival time in a series of 54 patients with brain metastases treated by surgery and radiotherapy. 74th Annual Meeting of the American Association of Neurological Surgeons (AANS). San Francisco. April 22-27, 2006
17. Iwadate Y, Namba H, Yamaura A. Significance of surgical resections for the treatment of multiple brain metastases. *Anticancer Res* 20: 573-577, 2000
18. Kaal EVC, Niël Ch GJH, Vecht ChJ. Therapeutic management of brain metastasis. *Lancet Neurol* 4: 289-98, 2005.
19. Lang FF, Wildrick DM, Sawaya R. Management of cerebral metastases: The role of surgery. *Cancer control* 5: 124-129, 1998.
20. Mehta MP, Rozental JM, Levin AB, Mackie TR, Kubsad SS, Gehring MA, Kinsella TJ. Defining the role of radio-



- surgery in the management of brain metastases. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 24: 619-625, 1992
21. Mehta M, Noyes W, Craig B, Lamond J, Auchter R, French M, Johnson M, Levin A, Badie B, Robbins I, Kinsella T. A cost-effectiveness and cost-utility analysis of radiosurgery versus resection for single-brain metastases. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 39: 445-454, 1997
22. Modha A, Shepard SR, Gutin PH. Surgery of brain metastases-Is there still a place for it? *Journal of Neuro-Oncology* 75 (1): 21-29, 2005
23. Muacevic A, Kreth FW, Hortsman GA, Schmid-Elsaesser R, Wowra B, Steiger HJ, Reulen HJ. Surgery and radiotherapy compared with gamma knife radiosurgery in the treatment of solitary cerebral metastases of small diameter. *J Neurosurg* 91: 35-43, 1999
24. Noordijk EM, Vecht CJ, Haaxma-Reiche H, Padberg GW, Voormolen JH, Hoekstra FH, Tans JT, Lambooi N, Metsaars JA, Wattendorff AR, Brand R, Hermans J. The choice of treatment of single brain metastasis should be based on extracranial tumor activity and age. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 29: 711-717, 1994
25. Nussbaum ES, Djalilian HR, Cho KH, Hall Wa. Brain metastases: Histology, multiplicity, surgery and survival. *Cancer* 78: 1781-1788, 1996
26. Paek SH, Audu PB, Sperling MR, et al. Reevaluation of surgery for the treatment of brain metastases: review of 208 patients with single or multiple brain metastases treated at one institution with modern neurosurgical techniques. *Neurosurgery* 56: 1021-1034, 2005.
27. Patchell RA, Tibbs PA, Walsh JW, Dempsey RJ, Mohiuddin M, Kryscio RJ, Markesbery WR, Macdonald JS, Young B. A randomized trial of surgery in the treatment of single metastases to the brain. *N Engl J Med* 322: 494-500, 1990.
28. Pollock BE, Brown PD, Foote RL, Stafford SL, Schomber PJ. Properly selected patients with multiple brain metastases may benefit for aggressive treatment of the intracranial disease. *J Neurooncol* 61: 73-80, 2003
29. Rabadan A, Hernandez D, Baccanelli M, Zaloff Dakoff JM, Varela M, Christiansen S, Eleta M, Tejjido C. Premio del XI Congreso Argentino de Cancerología: Factores Predictores de Morbimortalidad en 182 cirugías de tumores malignos de cerebro. 2004
30. Rabadan AT, Hernandez D, Pietrani M, Eleta M, Ferrara P, Langhi L, Hasdeu S, Christiansen S, Kitroser M. Experiencia con la cirugía oncológica de los tumores intraxiales localizados en áreas elocuentes cerebrales. XLVII Jornadas Anuales de la Sociedad de Neurocirugía de la Provincia de Buenos Aires, 2005
31. Regine WF, Rogozinska A, Kryscio RJ, Tibbs PA, Young AB, Patchell RA. Recursive partitioning analysis classifications I and II: applicability evaluated in a randomized trial for resected single brain metastases. *Am J Clin Oncol* 2004; 27: 505-09
32. Sawaya R, Ligon BL, Bindal AK, Bindal RK, Hess KR. Surgical treatment of brain metastatic tumors. *J Neurooncol* 27: 269-277, 1996.
33. Sawaya R. Surgical treatment of brain metastases. *Clin Neurosurg* 45: 41-47, 1999
34. Shaw E, Scott C, Souhami L, Dinapoli R, Bahary JP, Kline R, Wharam M, Schultz C, Davey P, Loeffler J, Del Rowe J, Marks L, Fisher B, Shin K. Radiosurgery for the treatment of previously irradiated recurrent primary brain tumor and brain metastases: Initial report of radiation therapy oncology group protocol (90-05). *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 34: 647-654, 1996
35. Shaw EG, Gaspar LE, Gibas FA, Lewin AA, Wharam MD Jr, Larson D, Bloomer WD, Buckley JA, Loeffler JS, Malcolm AW, Mendenhall WM, Schneider JF, Schupak KD, Simpson JR, Gutin PH, Rogers L, Leibel S. Multiple brain metastases: American Collage of radiology- ACR Appropriateness Criteria. *Radiology* 215 (suppl) : 1121-1128, 2000
36. Schoggl A, Kitz K, Reddy M, Wolfsberger S, Schneider B, Dieckmann K, Ungersbock K. Defining the role of stereotactic radiosurgery versus microsurgery in the treatment of single brain metastases. *Acta Neurochi (Wien)* 142: 621-626, 2000
37. Sills AK. Current treatment approaches to surgery for brain metastases. *Neurosurgery* 57 (5 Suppl): S24-32, 2005
38. Stark AM, Tscheslog H, Buhl R, et al. Surgical treatment for brain metastases: prognostic factors and survival in 177 patients. *Neurosurg review* 28: 115-119, 2005
39. Tan TC, Black PM. Image-guided craniotomy for cerebral metastases: Techniques and outcomes. *Neurosurgery* 53: 82-90, 2003
40. Vecil GG, Suki D, Maldaun MV, et al. Resection of brain metastases previously treated with stereotactic radiosurgery. *J Neurosurg* 102: 209-215, 2005
41. Vogelbaum MA, Suh JH. Resectable brain metastases. *J Clin Oncol* 10;24(8): 1289-94, 2006
42. Wronski M, Arbit E, McCormick B. Surgical treatment of 70 patients with brain metastases from breast carcinoma.



Cancer 80: 1746-1754, 1997

RADIODIRUGÍA

1. Auchter RM, Lamond JP, Alexander E, et al: A multiinstitutional outcome and prognostic factor analysis of radiosurgery for resectable single brain metastases. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 35:27-35, 1996.
2. Bindal AK, Bindal RK, Hess KR, et al: Surgery versus radiosurgery in the treatment of brain metastases. *J Neurosurg* 84:748-754, 1996.
3. Boyd TS, Mehta MP: Stereotactic radiosurgery for brain metastases. *Oncology* 13:1397-1409, 1999.
4. Cho KH, Hall WA, Lee AK, et al: Stereotactic radiosurgery for patients with single brain metastases. *J Radiosurg* 1:79-85, 1998.
5. Fuller BG, Kaplan ID, Adler J, et al: Stereotactic radiosurgery for brain metastases. The importance of adjuvant whole brain irradiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 23:413-418, 1992.
6. Patchell RA, Tibbs PA, Walsh JW: A randomized trial of surgery in the treatment of single metastases to the brain. *N Engl J Med* 322:494-500, 1990.
7. Sawaya R, Bindal RK, Lang FF, et al: Metastatic brain tumors. In Kaye AH, Laws ER (Eds): *Brain Tumors. An Encyclopedic Approach*. Edinburgh: Churchill Livingstone, 2001. pp 999-1026.
8. Schoggl A, Kitz K, Reddy M, et al: Defining the role of stereotactic radiosurgery versus microsurgery in the treatment of single brain metastases. *Acta Neurochir (Wien)* 142:621-626, 2000.
9. Voorhies R, Sundaresan N, Thaler H: The single supratentorial lesion: An evaluation of preoperative diagnostic test. *J Neurosurg* 53:338-344, 1980.

RADIOTERAPIA

1. Andrews DW, Scout CB, Sperduto PW, Flanders AE, Gaspar LE, Schell MC, Werner-Wasik M, Demas W, Ryu J, Bahary JP, Souhami L, Rotman M, Mehta MP, Curran WJ Jr. Whole brain radiation therapy with or without stereotactic radiosurgery boost for patients with one to three metastases: Phase III results of the RTG0 9508 randomised trial. *Lancet* 363: 1665-1672, 2004.
2. Aoyama H, Shirato H, Tago M, Kobashi G et al. Stereotactic radiosurgery plus whole-brain radiation therapy vs.

stereotactic radiosurgery alone for treatment of brain metastases. A randomized controlled trial. *JAMA* 295, N21: 2483-91, 2006.

3. Auchter RM, Lamond JP, Alexander E et al. A multiinstitutional outcome and prognostic factors analysis of radiosurgery for resectable single brain metastases. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 35: 27-35, 1996 .
4. Borgelt B, Gelber R, Kramer S et al. The palliation of brain metastases: Final results of the first two studies of the Radiation Therapy Oncology Group. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 6:1, 1980.
5. Cairncross JG, Kim JH, Posner JB. Radiation therapy for brain metastases. *Ann Neurol* 7:529, 1980.
6. Chang EL, Hassenbusch SJ 3rd, Shiu AS, et al. The role of tumor size in the radiosurgical management of patients with ambiguous brain metastases. *Neurosurgery* 272-280, 2003.
7. Chougule PB, Burton-Williams M, Saris S et al. Randomized treatment of brain metastases with gamma knife radiosurgery, whole brain radiotherapy or both. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 48:114, 2000 (Abstract).
8. Coia LR: The role of radiation therapy in the treatment of brain metastases. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 23:229, 1992.
9. De Angelis LM, Dellatre JM. Radiation induced dementia in patients cured of brain Metastases. *Neurology* 39(6):789-96, 1989.
10. European Organisation for Research and Treatment of Cancer: EORTC 22952/26001: A randomized phase III study of no radiotherapy versus whole brain radiotherapy for 1-3 metastases from solid tumour after surgical resection or radiosurgery. Available at: http://groups.eortc.be/radio/Protocols/22952_26001.htm.
11. Flickinger JC, Kondziolka D, Lunsford LD, et al. A multi-institutional experience with stereotactic radiosurgery for solitary brain metastases. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 28:797-802, 1994 .
12. Gaspar LE, Scott C, Rotman M et al. Recursive partitioning analysis (RPA) of prognostic factors in the Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) brain metastases trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 37: 745-51, 1997.
13. Kondziolka D, Patel A, Lunsford LD; Flickinger JC. Stereotactic radiosurgery plus whole brain radiotherapy versus radiotherapy alone for patients with multiple brain metastases. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 45: 427-34, 1999.
14. Kurtz JM, Gelber R, Brady LW, et al. The palliation of



- brain metastases in the favorable patient population: a randomized clinical trial by the Radiation Therapy Oncology Group. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 7: 891-5,1981.
15. Lagerwaard FS, Levendag PC, Nowak PJ, Eijkenboom WH. Identification of prognostic factors in patients with brain metastases: a review of 1292 patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 43: 795-803,1999.
16. Lindvall P, Bergström P, et al. Hypofractionated conformal stereotactic radiotherapy alone or in combination with whole-brain radiotherapy in patients with cerebral metastases. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*.61,5:1460-66,2005.
17. May WA, Djalilian HR, Nussbaun ES. Long-term survival with metastatic cancer to the brain. *Med Oncol* 17:279-86,2000.
18. Maranzano E, Trippa F, Pacchiarini D, Chirico L, Basagni ML, Rossi R, Bellavita R, Schiavone C, Italiani M, Mutti M. Re-irradiation of brain metastases and metastatic spinal cord compression: clinical practice suggestions. *Tumori* 91 (4): 325-330,2005 .
19. Mehta M, Tsao M, Flickinger JC, Mills M, Rogers CL, Souhami L et al. The American Society for Therapeutic Radiology and Oncology (ASTRO) evidence-based review of the role of radiosurgery for brain metastases. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 63, 1:37-46,2005.
20. Mehta MP, Rodrigus P, Terhaard CH, et al. Survival and neurologic outcomes in a randomized trial of motexafin gadolinium and whole radiation therapy in brain metastases. *J Clin Oncol* 21: 2529-36,2003.
21. Mintz AH, Kestle J, Ratbone MP et al. A randomized trial to assess the efficacy of surgery in addition to radiotherapy in patients with a single cerebral metastases. *Cancer* 78: 1470-6, 1996.
22. .Muacevic A, Pret FW, Tonn JC et al. Stereotactic radiosurgery for multiple brain metastases from breast carcinoma. *Cancer* 100:1705-1711,2004.
23. Murray KJ, Scott C, Greenberg HM, et al. A randomized phase III study of accelerated hyperfractionation versus standard in patients with unresected brain metastases: A report of the Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) 9104. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 39: 571,1997.
24. Nieder c, Berberich W, Schnabel K, et al. Tumor-related prognostic factors for remission of brain metastases after radiotherapy. *Int J Radiat Oncolo Biol Phys*. 39 (1):25,1997.
25. Nieder C, Nestle U, Motaref B,Walter K. Prognostic factors in brain metastases: should patients be selected for aggressive treatment according the recursive partitioning analysis (RPA) classes? *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 46: 297-302,2000.
26. Noordijk EM, Vecht CJ, Haaxma-Reiche H. The choice of treatment of single brain metastasis Should be based on extracranial tumor activity and age. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 29:711,1994 .
27. Patchell RA, Tibbs PA, Walsh JW, Dempsey RJ, Mohiuddin M, Kryscio RJ, Markesbery WR, Macdonald JS, Young B. A randomized trial of surgery in the treatment of single metastases to the brain. *N Engl J Med* 322: 494-500,1990.
28. Patchell RA, Tibbs PA, Regine WF, Dempsey RJ, Mohiuddin M, Kryscio RJ, Markesbery WR, Foon KA, Young B. Postoperative radiotherapy in the treatment of single metastases of the brain: A randomized trial *JAMA* 280: 1485-1489,1998.
29. Sanghavi SN, Miranpuri SS, Chappell R et al. Radio-surgery for patients with brain metastases: a multi-institutional analysis; stratified by the RTOG recursive partitioning analysis method. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 51:426-434,2001.
30. Shaw E, Scout C, Suh J et al. RSR 13 plus cranial radiation therapy in patients with brain metastases: comparison with the Radiation Therapy Oncology Group recursive partitioning analysis brain metastases database. *J Clin Oncol* 21: 2364-71, 2003
31. Shehata MK, Young B, Reid B, et al. Stereotactic radiosurgery of 468 brain metastases \leq 2cm: implications for SRS dose and whole brain radiation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 59:87-93,2004.
32. Somoza S, Kondziolka D, Lunsford LD et al. Stereotactic radiosurgery for cerebral metastatic melanoma. *J Neurosurg* 79:661-666,1993.
33. Stea B, Suh J, Shaw E, et al. Efaproxiral (EFAPROXYN) as an adjunct to whole brain radiation therapy for the treatment of brain metastases originating from breast cancer: updated survival results of the randomized REACH (RT-009)study. *Breast Cancer Res Treat* 88: (suppl 1): abstr 4064,2004 .
34. Varlotto JM, Flickinger JC, Niranjana A et al. Analysis of tumor control and toxicity in patients who have survived at least one year after radiosurgery for brain metastases. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 57:452-464,2003 .
35. Wang LG, Guo Y, Zhang X et al Brain metastasis: experience of Xi-Jing Hospital. *Stereotact Funct Neurosurg* 78:70-83, 2002.



QUIMIOTERAPIA

1. Abrey LE, Olson JD, Raizer JJ, Mack M, Rodavitch A, Boutros DY, et al. A phase II trial of temozolomide for patients with recurrent or progressive brain metastases. *J Neurooncol* 53:259-65, 2001.
2. Agarwala SS, Kirkwood JM, Gore M, Dreno B, Thatcher N, Czarnetski B, et al. Temozolomide for the treatment of Brain Metastases associated with metastatic melanoma: A Phase II Study. *J Clin Oncol* 22:2101-7, 2004.
3. Antonadou D, Coliarakis N, Paraskevaidis M, et al., A multi-institutional trial comparing survival of patients with brain metastases from lung cancer treated with Temozolomide plus radiotherapy versus radiotherapy alone, *Lung Cancer* 41(Suppl 2): p. 42, (2003);.
4. Bernardo G, Cuzzoni Q, Strada MR, et al. First-line chemotherapy with vinorelbine, gemcitabine and carboplatin in the treatment of brain metastases from non-small-cell lung cancer: a phase II study. *Cancer Invest* 20, 293-302, 2002.
5. Boogerd W, Dalesio O, Bais EM, Van der Sande JJ. Response of brain metastases from breast cancer to systemic chemotherapy. *Cancer* 69, 972-980, 1992.
6. Buckner JC: The role of chemotherapy in the treatment of patients with brain metastases from solid tumors. *Cancer Metastasis Rev* 10:335-341, 1991.
7. Ceresoli GL, Cappuzzo F, Gregorc V, Bartolini S, Crino L, Villa E. Gefitinib in patients with brain metastases from non-small-cell lung cancer: A prospective trial. *Ann Oncol* 5:1042-7, 2004.
8. Christodoulou C, Bafaloukos D, Kosmidis P, Samantas E, Bamias A, Papakostas P, et al. Phase II study of temozolomide in heavily pretreated cancer patients with brain metastases. *Ann Oncol* 2:249-54, 2001.
9. Christodoulou C, Bafaloukos D, Linardor H, Aravantinos G, Bamias A, Carina M, et al. Temozolomide combined with cisplatin in patients with brain metastasis from solid tumors: a Hellenic Cooperative Oncology Group (HeCOG) Phase II Study. *J Neuro Oncol* 71:61-5, 2005.
10. Crino L, Scagliotti GV, De Marinis F, et al. Gemcitabine and cisplatin versus mitomycin, ifosfamide and cisplatin in advanced non-small-cell lung cancer: a randomized phase III study of the Italian lung cancer project. *J Clin Oncol* 17, 3522-3530, 1999.
11. Dardoufas C, Miliadou A, Skarleas C, Kouloulis V, Mavroidi P, Couvaris J, Gennatas K, Vassilaki M, Gogas H, Polyzos A, Couvouvissis E, Vlachos L. Concomitant Temozolomide (TMZ) and radiotherapy (RT) Followed by Adjuvant Treatment with Temozolomide in patients with Brain Metastases *Proc Am Soc Clin Oncol* 20:2001 (abstr 2048).
12. Delaunay MM, Lesimple T, Nguyen BB, et al. Randomised phase III trial of fotemustine versus fotemustine plus whole brain irradiation in cerebral metastases of melanoma. *Cancer Radiother* 2003, 7, 1-8. Patients with advanced metastatic malignant melanoma. *J Clin Oncol* 2003, 28, 158-166
13. Friedman HS, Evans B, Reardon D. Phase II trial of temozolomide for patients with progressive brain metastasis. *Proc Am Soc Clin Oncol* 22:408, 2003.
14. Korfel A, Oehm C, von Pawel J, Keppler U, Depperman M, Kaubitsch S, et al. Response to topotecan of symptomatic brain metastases of small-cell lung cancer also after whole-brain irradiation: a multicenter phase II study. *Eur J Cancer* 38:1724-9, 2002.
15. Lesser GJ: Chemotherapy of cerebral metastases from solid tumors. *Neurosurg Clin North Am* 7:527-536, 1996
16. Posner JB, Neurologic complications of cancer. F.A. Davis Company: Philadelphia: 1995
17. Postmus PE, Haaxma-Reiche H, Smit EF, et al. Treatment of brain metastases of small-cell lung cancer: comparing teniposide and teniposide with whole-brain radiotherapy-a phase III study of the European Organization for the Research and Treatment of Cancer Lung Cancer Cooperative Group. *J Clin Oncol* 18, 3400-3408, 2000.
18. Robinet G, Thomas P, Breton JL, et al. Results of phase III study of early versus delayed whole-brain radiotherapy with concurrent cisplatin and vinorelbine combination in inoperable brain metastases of non-small-cell lung cancer: Groupe francais de pneumocancerologie (GFPC) protocol 95-1. *Ann Oncol* 12, 59-67, 2001.
19. Siena S, Lanonio G, Baietta E. Multicenter phase II study of temozolamide therapy for brain metastases in patients with malignant melanoma, breast cancer and non-small cell lung cancer. *Proc Am Soc Clin Oncol* 22:102, 2003.
20. Steward DJ, Molepo JM, Green RM, et al. Factors affecting platinum concentrations in human surgical tumour specimens alter cisplatin. *Br J Cancer* 71,598-604, 1995.
21. Steward DJ. A critique of the role of the blood-brain barrier in the chemotherapy of human brain tumours. *J Neuro Oncol* 20,121-139, 1994.
22. van den Bent MJ. Current Perspectives. The role of



chemotherapy in brain metastases. *European Journal of Cancer* 39, 2114-2120, 2003.

23. Verger E, Gil M, Yaya R, et al. Temozolamide and concurrent whole brain radiotherapy in patients with brain metastases: A phase II randomized trial. *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics* 61:185-191, 2005.



Cáncer de ovario y tumor estromal maligno del tracto gastrointestinal (GIST maligno)

Dres. Clelia Vico, Fernanda Parenti, Liliana Zamora, Fabio Leiro, Celia Busa* Ana Bagnati,** Mónica Colusi*

* Hospital José María Penna ** Hospital Bernardino Rivadavia

RESUMEN

Paciente que a los 44 años de edad en 1999, se le diagnosticó un carcinoma de ovario, se realizó cirugía óptima y quimioterapia con paclitaxel y carboplatino. Al año recidiva en mesocolon, con respuesta a los tratamientos implementados. Se mantiene libre de enfermedad desde enero de 2001 a marzo de 2003, donde nuevamente se observa recidiva peritoneal, y posteriormente pelviana, indicándose quimioterapia que cumple con irregularidad por resistencia a la misma.

En enero de 2005 se le diagnostica progresión de enfermedad pelviana. Se modifica la línea de tratamiento sistémico.

En mayo de 2005 se diagnostica en masa abdomino-pelviana tumor estromal de alto grado: tumor estromal de alto grado de malignidad c-kit positivo (GIST).

Se le indicó Imatinib mesylate (Gleevec) 400mg/día, que la paciente no tolera, falleciendo en agosto de 2005.

Palabras clave: carcinoma de ovario; recidiva; GIST; Imatinib mesylate

INTRODUCCIÓN

En este caso presentamos una paciente que había tenido el antecedente de un carcinoma de ovario. En su última recidiva, el diagnóstico de resonancia magnética y apariencia clínica quirúrgica en el acto operatorio era compatible con carcinoma de ovario, pero el informe de la histología fue tumor estromal de alto grado de



malignidad. Confirmado por la IHQ como CD 117 (c-kit) GIST.

CASO CLÍNICO

Paciente que en abril de 1999, con 44 años de edad, consultó al Servicio de Ginecología del Hospital "Bernardino Rivadavia" por distensión abdominal. Allí se le solicitaron marcadores tumorales de ovario y tomografía computada de tórax, abdomen y pelvis, la que se realizó sin contraste por alergia al yodo y una ecografía abdomino-pelviana, ambas compatibles con diagnóstico de carcinoma de ovario.

Se le practicó el 29 de abril de 1999 una laparotomía exploradora y en la misma se realizó lavado peritoneal, anexohisterectomía total más omentectomía y palpación ganglionar que fue negativa (en el Servicio de Ginecología del Hospital "Rivadavia" no se hacía de rutina la linfadenectomía en el carcinoma de ovario). Se realizaron biopsias múltiples del peritoneo y queda registrada enfermedad residual de 1 cm. en la plica vesico-uterina y recto- vaginal e implantes en cara anterior del diafragma.

El informe microscópico de la anatomía patológica informó: ovario derecho: cistoadenocarcinoma seroso papilífero del ovario que infiltra la cápsula superficial. Se observan sectores papilares (GH II), con alto índice mitótico (GM III). Ovario izquierdo: cistoadenocarcinoma mixto con sectores mucinoso, endometroide y seroso. Areas de crecimiento sólido GH III, GN II con numerosas figuras de mitosis con compromiso de la cápsula y crecimiento en la superficie del ovario, compromiso de la serosa uterina por la neoplasia descrita anteriormente y un foco en el tercio externo de la pared muscular del límite entre el istmo y miocervix. Infiltración neoplásica en parametrios, peritoneo, fondo de saco de Douglas y epiplón.

La citología del líquido peritoneal fue positiva.

Diagnóstico: cistoadenocarcinoma seroso de alto grado. Estadificación IIIB.

El tratamiento se completó con 6 ciclos de paclitaxel + carboplatino, presentando al final del mismo, en julio de 1999, CA 125 y CA 19.9

negativos al igual que los diagnósticos por imágenes.

Por tratarse de un estadio avanzado, se le realizó Second Look (6 de abril de 2000). En la exploración de la cavidad abdomino-pelviana se observan dos nódulos en el mesocolon que se extirpan y además se le practican biopsias peritoneales múltiples. Los dos nódulos del mesocolon muestran una proliferación carcinomatosa con marcadas alteraciones degenerativas de las células atípicas, con macro y anisocariosis y fibrosis en el estroma por efecto del tratamiento quimioterápico y las biopsias peritoneales fueron informadas negativas.

Se le informa que debe reiniciar tratamiento con quimioterapia, pero la paciente no acepta y entre abril y julio de 2000 no realizó tratamiento.

Comienza el tratamiento en agosto de 2000 y recibe 4 ciclos más de paclitaxel y carboplatino. Pasando a seguimiento, con los controles periódicos recomendados (marcadores, examen clínico y diagnóstico por imágenes).

En enero de 2001 el control de tomografía computada es normal, manteniéndose libre de enfermedad y los marcadores continúan negativos.

En la tomografía de octubre de 2002, el tórax, el abdomen y la pelvis permanecen en remisión clínica completa.

En marzo de 2003 en uno de los controles se pide una ecografía abdominopelviana y en la misma aparece en la fosa ilíaca izquierda una imagen quística uniloculada de 51 mm x 29 mm x 27 mm, de paredes gruesas.

En abril de 2003, el colon por enema muestra imágenes diverticulares aisladas en colon sigmoides. En el examen de Proctología se observa proctorragia y en la rectoscopia aparece una rectitis crónica leve.

En mayo de 2003 el CA 125 es de 10 U/ml y la paciente continúa su seguimiento en Oncología del Hospital "J. M. Penna".

En julio de 2003 se le practica una laparoscopia y en la misma se visualizaron implantes carcinomatosos menores de 2 cm diseminados en todo el peritoneo parietal pelviano. A nivel de



fosa ilíaca izquierda se observa un asa intestinal fuertemente adherida, pero no se observó la formación referida en la ecografía, se le realiza un lavado de cavidad y se toman múltiples biopsias. La histopatología muestra Implantes neoplásicos peritoneales de adenocarcinoma poco diferenciado

Como la paciente se mantuvo en remisión clínica sin enfermedad de 26 meses, y considerando buena respuesta a la quimioterapia con paclitaxel y carboplatino nos inclinamos por reiniciar tratamiento con paclitaxel y carboplatino, la paciente demora el inicio del tratamiento y en ese lapso se le pide un control tomográfico en septiembre de 2003, (por el tiempo transcurrido desde la laparoscopia, y por la resistencia de la enferma, a la indicación de quimioterapia) en el tórax y en el abdomen no se evidencian lesiones. En la pelvis aparece una imagen redondeada, hipodensa de aproximadamente 4 cm. de diámetro que se ubica a nivel pelviano sobre fosa ilíaca izquierda, que podría corresponder a su enfermedad de base, ante la aparición de esa imagen se le insiste a la paciente comenzar la quimioterapia iniciando en octubre paclitaxel y carboplatino, con intervalos mayores a los aconsejables.

En enero de 2004 el Performance Status era de 1, y el CA 125 era 8,1 U/ml .

En febrero de 2004 se le solicitó control una TAC de tórax: mediastino configuración normal, visualizándose pequeñas imágenes nodulares, sólidas en relación con probable adenopatías, y una TAC de abdomen se reitera la aparición de los divertículos a nivel del sigmoides y en la pelvis la imagen hipodensa en fosa ilíaca izquierda muestra evolución topográfica favorable en relación al estudio realizado en septiembre de 2003.

En marzo de 2004 había cumplido 6 ciclos de quimioterapia; 5 ciclos con paclitaxel - 1 solo ciclo con carboplatino. Por reacción al paclitaxel en el 5to ciclo con lipotimia e intolerancia digestiva requirió internación y se suspendió. Dado que la intolerancia se mantenía también con el carboplatino, se le indica etopósido que a pesar de su insistencia en la necesidad del tratamien-

to, no completa el 1er. ciclo por rechazo al mismo.

En mayo de 2004 la TAC de tórax informa mediastino sin evidencia de adenopatías y abdomen sin patología, en pelvis los divertículos a nivel de sigmoides, es decir no había evidencia de enfermedad.

En julio de 2004 el CA 125 era 7.0 U /ml, se mantenía negativo.

En agosto de 2004 se hace TAC e interconsulta con neumonología donde se le diagnóstica incapacidad ventilatoria obstructiva leve recibiendo tratamiento sintomático

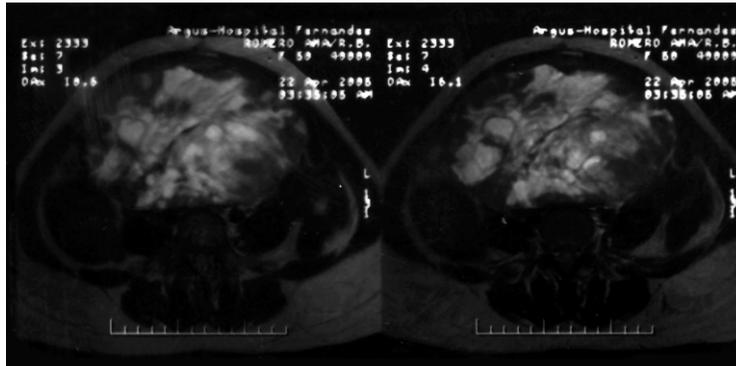
A fines de diciembre de 2004 en un control refiere trastornos digestivos y dolor abdominal. Por ello se le solicitó una ecografía ginecológica que trae en enero de 2005, en la misma se observa en fosa ilíaca izquierda una formación ovalada de paredes gruesas ligeramente irregular, anecoica (líquido) de 49 mm x 36 mm X 25 mm con un tabique de 2 mm. doppler negativo.

Se solicitaron estudios.

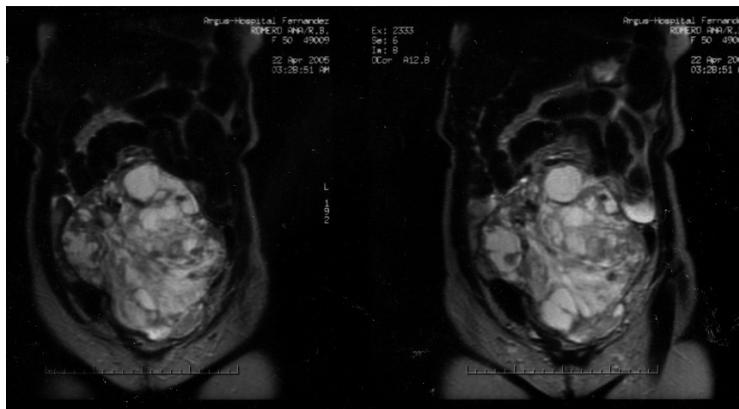
En la TAC de abdomen se observan adenopatías retroperitoneales periaórticas, pericavas e inguinales bilateral.y aparece una imagen hipodensa a nivel anexial izquierda en relación con probable recidiva. Se le indica tratamiento con etopósido en el mes de febrero y en marzo de 2005 concurre y refiere que no lo hace por no conseguirlo(el Banco no tenía disponibilidad de etopósido oral), se le cambia por gemcitabina

Ya clínicamente manifestaba intolerancia a los alimentos, vómitos y astenia grado III con mareos Se le solicita en marzo de 2005 colon por enema que informa desplazamiento y compresión de colon sigmoides. En el examen ginecológico se tacta una tumoración pelviana de consistencia aumentada de aproximadamente 12 cm de diámetro, movilidad disminuida.

Inicia tratamiento con gemcitabina sin completar el 1er. ciclo por intolerancia, con performance status 2. En abril se interna y se pide una ecografía ginecológica la que informa ocupación de toda la pelvis y parte inferior de abdomen una formación sólida y líquida de



Estructura heterogénea con múltiples septos en su interior separando múltiples localizaciones que se disponen especialmente en el sector central y otras áreas sólidas hipercaptantes localizadas en la periferia de la tumoración. Impresiona estar delimitado por una cápsula.



En la cavidad abdominal desplazamiento de las vísceras intestinales y el colon derecho se encuentra distendido.

143x93x167 mm, con muy escasa vascularización al doppler, CA 125:14.3 U/ml, fosfatasa alcalina 308, en tratamiento con Gemcitabina 1 gr/m² / 1-8-15. Se evalúa para laparotomía exploradora previa resonancia magnética de abdomen y pelvis con gadolinio. Se diagnostica tumor estomacal de alto grado c-kit positivo (GIST). Se indica Glivec 400 mg/día que el paciente no tolera, falleciendo en agosto de 2005.

BIBLIOGRAFÍA

1. Rossi CR, Mocellin S, Mencarelli R, et al. Gastrointestinal stromal tumors: from a surgical to a molecular approach. Int J Cancer 2003; 107; 171-6
2. Miettinen M, Monihan JM, Sarlomo Rikala M, et al. Gastrointestinal stromal tumors/smooth muscle tumors (GISTs) primary in the omentum and mesentery: clinico-



pathologic and immunohistochemical study of 26 cases. Am J Surg Pathol 1999;23 (9):1109 - 18

3. Burkill GJ, Badran M, Al-Muderis O, et al. Malignant gastrointestinal stromal tumors distribution, imagen features and pattern of metastatic spread. Radiology 2003; 226 (2): 527-32

4. Israel Zigelboim et al. Gastrointestinal stromal tumor presenting as a pelvic mass

Gynecologic Oncology 91 (2003) 630 - 635

5. DeMatteo RP, Lewis JJ, Leung D. Heinrich Mc et al. Two

hundred gastrointestinal stromals tumors : recurrence patterns and prognostic factor for survival . Ann Surg 2000; 231: 51 -8

6. Sturgeon C, Chefec G, Espart NJ. Gastrointestinal stromal tumors: a spectrum of disease. Surg Oncol 2003; 12:21-6

7. Blanke CD, Eisenberg BL, Heinrich Mc. Gastrointestinal stromal tumors Curr Treat Options Oncol 2001;2: 485 - 91



ACTUALIZADOR BIBLIOGRÁFICO

Quimioterapia perioperatoria versus cirugía sola para cáncer gastroesofágico resecable

David Cunningham, MD; William H. Allum, MD; Sally P. Stenning, MSc; (MAGIC trials)
N. England Journal of Medicine. Vol. 355:1-20. July 6, 2006

Palabras clave: quimioterapia-cirugía; cáncer gastroesofágico

Las series occidentales demuestran que la mayoría de los pacientes se presentan con enfermedad localmente avanzada con una sobrevida a los 5 años de 20-30%.

El régimen epirrubicina+cisplatino y 5-fluoruracilo (ECF) alcanzó grados de respuestas de un 49-56% en estudios randomizados.

Cuando se comparó con el régimen 5-fluoruracilo +doxorubicina+metotrexato (FAMTX), el régimen ECF mejoró la sobrevida y el grado de respuestas en pacientes con cáncer gastroesofágico con un perfil aceptable de efectos colaterales.

El presente estudio fue diseñado para determinar si el régimen ECF antes y después de la cirugía radical mejora los resultados en cáncer gastroesofágico operable.

El objetivo principal fue evaluar la sobrevida global y los objetivos secundarios fueron la sobrevida libre de progresión, evaluación patológica y quirúrgica del diámetro tumoral, estadio, status ganglionar y calidad de vida.

Los pacientes fueron randomizados a quimioterapia perioperatoria y resección quirúrgica o a cirugía solamente.

Se tenían en cuenta los siguientes parámetros de estratificación: edad, sitio tumoral, performance status y equipo quirúrgico.

La quimioterapia fue administrada por 3 ciclos perio-

operatorio y 3 ciclos posoperatorios cada 3 semanas. El esquema terapéutico consistió en epirrubicina 50 mg/m² IV día 1+ cisplatino 60 mg/m² IV día 1 y 5-fluoruracilo 200 mg/m² IV por 21 días utilizando un catéter Hickman de doble lumen.

La cirugía se realizó dentro de las 6 semanas después de la randomización en el grupo de cirugía sola y dentro de las 3 a 6 semanas de completado el tercer ciclo de quimioterapia perioperatoria.

La quimioterapia posoperatoria fue iniciada 6 a 12 semanas después de la cirugía.

Tanto en la gastrectomía total radical y en la subtotal, el límite de resección debía pasar por lo menos a 3 cm del borde macroscópico del tumor.

El cirujano decidía la extensión de la disección ganglionar. Se tenía que incluir los ganglios de la curvatura mayor y menor y los del origen de la arteria gástrica izquierda. Un sampling ganglionar de otros sitios fue recomendado.

Entre julio de 1994 y abril de 2002 fueron randomizados 503 pacientes; de estos 250 fueron incluidos a quimioterapia perioperatoria +cirugía y 253 a cirugía sola; 215 pacientes completaron 3 ciclos de quimioterapia perioperatoria; 209 pacientes fueron a cirugía y 137 de éstos realizaron quimioterapia posoperatoria; de éstos solo 104 completaron los 3 ciclos programados.

En el grupo de quimioterapia perioperatoria, 229 pacientes fueron sometidos a cirugía. En el grupo de cirugía sola fueron sometidos a cirugía 244 pacientes.

La incidencia de complicaciones posoperatorias fue similar en los dos grupos.

El grupo de quimioterapia perioperatoria presentó una sobrevida libre de progresión y sobrevida global mayor que el grupo de cirugía sola.

La sobrevida a 5 años fue de 36.3% para el grupo de quimioterapia perioperatoria versus 23% para el grupo de cirugía sola.

Según los autores, este tratamiento debería ser considerado como una opción para pacientes con adenocarcinoma en estos sitios.

XII CONGRESO ARGENTINO DE CANCEROLOGIA

4^{to} Congreso Panamericano de Cancerología
3^{er} Congreso de la Asociación Argentina de
Auditoria Oncológica
9^o Encuentro de la Federación de Sociedades
de Cancerología del MERCOSUR, Chile y
Bolivia
2^a Jornada de Psicooncología y Cuidados
Paliativos
1^{er} Simposio del Capítulo de Neurooncología

Temas libres

Buenos Aires, 11 y 12 de agosto de 2006



**Sociedad Argentina
de Cancerología**

Asociación Civil



INDICE DE AUTORES

<i>Autor</i>	<i>Nº de Trabajo</i>	<i>Autor</i>	<i>Nº de Trabajo</i>
Abal M	26	Chiozza J	22
Acosta Haab M	13	Costanzo F	10
Actis AM	3	Delia R	21
Ale MN	4	Deluca E	31
Alva R	22	Díaz C	26
Álvarez A	21	Donato H	22
Ares S	27	Dosoretz B	22
Barbero A	14	Dragosky M	8
Barcia T	19	Emina J	26
Bassi P	19	Eufemio G	31
Batagelj E	11-12-13-21	Ezcurdia L	27
Becker I	1	Falco J	11
Bernal MP	18	Falomo S	22
Bistaman A	7	Faur Ikonicoff R	18
Blanco Villalba M	7-15	Fernández C	25
Bogado S	13	Filomia ML	22
Bonicatto S	14	Furia O	22
Bosso G	07-09-15	Galmarini D	10
Bramajo MF	16-17	Galmarini F	10
Brandan H	2-29	Garbovesky C	21
Broda E	22	García Gerardi C	26
Buera Tesio E	19-20	García Lombardi M	28-30
Calarame JC	27	Gercovich FG	8-23-26-27
Calíbrese B	25	Gercovich N	23-26
Canteruccio A	19	Gil Deza E	8-23-26-27
Cardillo C	22	Giordano EA	18
Carnaval S	27	González D	9
Cascallar D	8	González Mezard L	21
Cassap L	23	González Vázquez A	5
Cattenazzi L	19-20	Hernández D	24
Chalfoun MM	1	Idoyaga Molina A	5
Chantada G	8	Japas L	11
Chavez O	11	Japaze H	26
Chiaranello C	14	Jovtis S	25
		Kisman R	21



Autor	Nº de Trabajo	Autor	Nº de Trabajo
Lavezzaro M	14	Rafailovici L	22
Ledezma N	22	Rebecchi MV	16
Lehmann O	21	Renaud M	18
Lencina Solórzano MG	4	Repetto M	11
Levin W de. R	3-32	Reuter L	14
Levit C	23	Rey G	28-30
Locatti ME	21	Ricci I	6
López E	19-20	Rivarola E	8-23-26-27
López M	33-34	Rivera P	10
Luxardo N	5	Rivero S	4
Madeo S	10	Rodao Faz V	17
Maggiora P	24	Rodio G	9
Mainella A	14	Rodríguez L	12
Marin R	10	Rojas Tessel IR	6
Markiewicz J	19	Rolnik B	23
Marredo M	19	Romero R	3
Martínez A	22	Rompato S	12
Masjuan G	19-20	Rosales C	10
Medina L	1-2-4-6-15-29	Saadi E	2
Medina M	1	Salgueiro S	9
Montanelli M	31	Santillán D	23
Morgenfeld E	8-23-26-27	Santos RL	21
Müller M	6	Schulz D	13
Musini S	27	Seclen MF	24
Negro A	8	Serra E	15
Negro F	8	Spadavecchia G	12
Novelli JE	23-26-33-34	Stagnaro J	10
Nunell M	25	Streich G	7-15
Ocampo P	13	Streitenberger P	28-30
Olleta MC	6	Suino C	21
Orrego A	1-2-4-6-29	Tadeo AL	6
Ottonello A	9	Tamburelli M	10
Palazzo FS	1-2-4-6-29	Tognelli F	27
Palazzo JL	1-2-6-29	Troncoso E	14
Palomo S	22	Vázquez Balcarce V	22
Parenti F	19	Vico C	19-20
Pelazzo F	29		
Pellegrino F	12		
Pérez LI	3		
Picasso M	22		
Pietrani M	24		
Polo S	27-31		
Prychodzko C	19		
Quartucci A	3		
Rabadán AT	24		



INDICE DE TEMAS

PALIATIVOS

1. Cáncer y medicina alternativa. Exploración y descripción de sus características
2. Eficacia de la crema con manteca de karite como agente profiláctico de la epitelitis actínica inducida por el tratamiento radiante en el volumen mamario
3. Consumo dietético de colesterol, grasas y antioxidantes en pacientes con cáncer de mama menopáusicas. Un estudio de casos y controles en Argentina
4. Descripción del estado nutricional de una población con cáncer
5. Factores relacionados con el uso de medicinas alternativas/complementarias (MAC) en pacientes con cáncer
6. Población hospitalizada con dolor no controlado

AUDITORIA

7. Evaluación de solicitudes de indicaciones oncológicas en el bienio 2004-2005
8. Identificación y prevención de mala praxis por errores prescriptivos en la práctica oncológica
9. La importancia de la supervisión en los equipos de salud

CASOS CLÍNICOS

10. Dermatofibrosarcoma protuberans: presentación de un caso
11. Metástasis de carcinoma neuroendocrino en lesiones previas de enfermedad de Von Recklinhausen
12. Angiosarcoma de mama posradioterapia
13. Germinoma selar

14. Carcinoma adenoide quístico (CAQ) de traquea CD 117 positivo: reporte de un caso clínico

PREVENCIÓN

15. Carcinoma de corteza adrenal. Sobrevida a 4 años libre de enfermedad luego de cirugía, tratamiento con mitotane y radioterapia tridimensional. Presentación de caso con escasa sobrevida inicial
16. Prevalencia del cáncer cérvicouterino, factores de riesgo implicados y perfil de conocimiento de la población
17. Conocimiento de una población femenina sobre la prevención del cáncer de mama

PSICOONCOLOGÍA

18. Una propuesta: "la intervención psicosocial adyuvante en Oncohematología"
19. Red de atención integral del paciente oncológico
20. Psicooncología: procedimientos de atención de pacientes en la consulta tardía

ONCOLOGÍA CLÍNICA

21. Respuesta a la quimioterapia adyuvante y evolución en cáncer de mama locoregionalmente avanzado
22. Carcinoma ductal in situ. Revisión de 306 pacientes. Nuestra experiencia
23. Carcinoma papilar intra-quístico de mama (CPIM): análisis de doce pacientes atendidos en una sola institución
24. Evaluación de los resultados funcionales de la cirugía oncológica de tumores localizados en áreas elocuentes cerebrales



25. Mesotelioma pleural maligno

26. Mil ciento setenta y seis revisiones histológicas en adenocarcinoma de mama. Desacuerdos entre patólogos

27. Múltiples cánceres (MC) en adultos: reporte de 200 pacientes asistidos en una sola institución

28. Osteosarcoma. Experiencia con cisplatino y doxorubicina en una institución pediátrica

29. Tumores de oído - Revisión de nuestra experiencia

30. Compromiso pulmonar en la histiocitosis de Langerhans. Experiencia del Servicio de Oncología del

Hospital de Niños Ricardo Gutiérrez

31. Quimioterapia (QT) de segunda línea con oxaliplatino, 5fu y leucovorina (LV) en un paciente con cáncer de ampolla de Vater avanzado pretratado con gemcitabina

32. Interesante estudio del porcentaje de linfocitos en la evolución de pacientes oncológicos

33. Factores predictivos de metástasis linfática axilar en carcinomas mamarios menores o igual a 2 cm de diámetro

34. Tumores malignos de la vulva. Nuestra experiencia

AGRADECIMIENTOS

LABORATORIOS

- Astra Zeneca SA
- Bristol-Myers Squibb
- Centro Médico Austral OMI
- Eli Lilly Arg.
- Eriochem
- Filaxis SA
- Gador SA
- Laboratorio LKM
- Merck Química Arg. SA.
- Microsules Argentina
- Raffo SA
- Nutricia Bagó SA
- Lab. Richmond SACI
- Pierre Fabre (Div. Oncología)
- Pfizer SRL
- Servycal SA
- Vidt Centro Médico

AUSPICIOS

- Asociación Argentina de Cirugía
- Asociación Argentina de Ginecología Oncológica
- Asociación Argentina de Medicina y Cuidados Paliativos
- Asociación Argentina de Salud Mental
- Asociación Médica Argentina
- CELAM

- Centro Médico Austral OMI
- Comité de Tumores de Tierra del Fuego
- Facultad de Ciencias Biomédicas de la Universidad Austral
- Facultad de Ciencias Médicas de la Universidad Católica Argentina
- Facultad de Medicina de la Universidad de Buenos Aires
- Facultad de Medicina de la Universidad del Salvador
- Fundación Apostar a la Vida
- Fundación Oncológica Encuentro
- Hospital de Oncología Angel H. Roffo
- Hospital de Oncología Maria Curie
- Hospital General de Agudos Cosme Argerich
- Instituto Universitario de la Policía Federal Argentina
- LALCEC
- Sociedad Argentina de Cirugía Torácica
- Sociedad Argentina de Gastroenterología
- Sociedad Argentina de Mastología
- Sociedad Argentina de Medicina Antropológica
- Sociedad Argentina de Periodismo Médico
- Sociedad Argentina de Psicología Médica, Psicoanálisis y Medicina Psicosomática
- Sociedad de Obstetricia y Ginecología de Buenos Aires
- Sociedad Argentina de Terapia Radiante Oncológica
- Sociedad Iberoamericana de Información Científica



Temas Libres

PALIATIVOS

1

CÁNCER Y MEDICINA ALTERNATIVA. EXPLORACIÓN Y DESCRIPCIÓN DE SUS CARACTERÍSTICAS.

Palazzo, Felipe S.; Becker, Ivana; Chalfoun, Melina Mariana; Palazzo, Jorge L.; Medina Luisa; Orrego Aldo.

Servicio de Oncología y Cuidados Paliativos del Hospital Ángel Cruz Padilla de San Miguel de Tucumán, CAIPO (Centro de Atención Integral del Paciente Oncológico) - Tucumán y Cátedra de Bioética de la Facultad de Medicina de la Universidad Nacional de Tucumán.

Introducción: Sabido es que la palabra "cáncer" genera en la gran mayoría de la población una sensación negativa y angustiante difícil de explicar con palabras, y menos aún en estas escuetas líneas de introducción. Por lo tanto, comprensible es que se cree la necesidad en muchas ocasiones de aferrarse a esperanzas verdaderas o falsas sobre quienes tratan estas patologías y sus estrategias terapéuticas; pero cuando estas fantasías o realidades no se pueden cumplir, lógico parece ser que se busquen otras alternativas de curación. Sin embargo, cierto es que también se las suele buscar en otras situaciones más favorables. Los métodos alternativos de tratamiento son un grupo de sistemas diversos tanto médicos como de cuidados de salud, de prácticas y productos que por ahora no se consideran como parte de la medicina convencional. En nuestro medio son múltiples como también lo son sus vías de administración. Hierbas, esencias de flores, sonidos... la búsqueda del hombre para alcanzar la "sanación" es decir, el bienestar holístico cuerpo-mente-espíritu- parece no tener límites. Las técnicas y recursos utilizados son muchos, incluyendo desde el agua hasta la orina propia. No existe bibliografía actual o material alguno que muestre la proporción de pacientes oncológicos que usan los métodos alternativos de tratamiento y nos trate de explicar algunas de las verdades de su utilización.

Objetivos: 1- Conocer la incidencia de la población con diagnóstico de neoplasia de pacientes que concurren al Servicio de Hemato - Oncología del Hospital Padilla que utilizan métodos alternativos para el tratamiento de su patología oncológica y sus características.

Pacientes y métodos: El presente estudio es de tipo observacional, exploratorio, descriptivo, de corte transversal, cuali y cuantitativo. El presente trabajo se hizo durante 16 días hábiles laborales distribuidos en 4 meses (una visita semanal). Se realizaron entrevistas del tipo semi estructuradas guiadas a pacientes ambulatorios con diagnóstico de cáncer

que concurren a los consultorios del Servicio de Hematología y Oncología del Hospital Ángel Cruz Padilla de San Miguel de Tucumán, Tucumán, Argentina; con la finalidad de conocer si utilizan o utilizaron métodos alternativos de tratamiento a su terapéutica oncológica estándar o habitual. Las entrevistas fueron de tipo cerradas y semi estructuradas. Se realizaron por personal previamente adiestrado.

Resultados: Entre los meses de febrero de 2005 y mayo de 2005 y por el lapso de 16 semanas consecutivas y haciendo los días miércoles de cada una de estas semanas las correspondientes y anteriormente mencionadas entrevistas; se lograron reclutar sólo cincuenta (n=50) entrevistas válidas; sobre un total de 59 entrevistados totales que aceptaron mediante consentimiento informado participar. La edad media de los entrevistados fue de 49,4 con un rango de 19 a 78 años; pero con una mediana de 56 años. De los 50 entrevistados sólo usaron métodos alternativos trece (n=13) pacientes, es decir el 26% de los pacientes que acudieron a éstas usaban algún método alternativo. Sólo 1 paciente de este grupo que padecía cáncer de riñón y que estaba en control clínico oncológico no recibió tratamiento oncológico específico; los demás 12 pacientes habían recibido algún tipo de tratamiento, 4 tratamientos combinados de quimioterapia y radioterapia; y 8 pacientes sólo quimioterapia. De los métodos alternativos que usaron estos pacientes: 10 pacientes utilizaron insectos (comúnmente llamados en ésta zona "gorgojos") es decir el 76,92%; 2 pacientes usaron métodos alternativos tipo holísticos es decir el 15,38%; mientras que 1 paciente usaba infusión de hierbas y otro gotas vía oral.

Conclusiones: 1- Sólo un 26% de los pacientes oncológicos entrevistados refirió consumir métodos alternativos. 2- De este grupo sólo tres pacientes (23,97%) refirieron que se interiorizaron científicamente sobre sus resultados y posibles beneficios; es decir se preocuparon por saber del método a utilizar. 3- En todos los casos se tomó la decisión en forma compartida con familiares y amigos. 4- Los métodos alternativos utilizados por este grupo de pacientes hospitalarios eran de fácil accesibilidad y con ningún costo para el interesado; excepto que se utilicen métodos alternativos con un costo mensual promedio de \$ 300 (trescientos pesos) como sólo 1 paciente de este grupo utilizó. El método más utilizado fue el consumo de insectos vivos (gorgojos).



2

EFICACIA DE LA CREMA CON MANTECA DE KARITE COMO AGENTE PROFILACTICO DE LA EPITELITIS ACTINICA INDUCIDA POR EL TRATAMIENTO RADIANTE EN EL VOLUMEN MAMARIO

Jorge Luis Palazzo, Felipe Palazzo, M. Emilia Saadi; Luisa Medina; Aldo Orrego; Hugo Brandan.

CAIPO (Centro de Atención Integral del Paciente Oncológico) - San Miguel de Tucumán - Argentina

Introducción: El tratamiento radiante induce a toxicidades agudas en la piel tales como eritema, descamación, dolor, etc.. Hay muchos métodos para manejar esta toxicidad, sin embargo ninguno fue estudiado lo suficiente.

Objetivos: El propósito de este estudio fue evaluar la eficacia la Crema con manteca de Karite como profiláctica de la epitelitis actínica en pacientes que realizan radioterapia en volumen mamario de acuerdo con los criterios de toxicidad en piel del RTOG-CTC.

Material y Métodos: Cincuenta pacientes (50) con cáncer de mama participaron de este estudio descriptivo desde septiembre del 2005 a junio del 2006. Las pacientes fueron tratadas con radioterapia (Fotones de 6 MEV) en volumen mamario) Dosis día: 2 Gy, Dosis Total: 50 Gy más Boost entre 10 y 14 Gy, 2 campos tangenciales). La manteca de Karite fue aplicada tres veces por día empezando el primer día (4 horas antes del mismo) y finalizando dos semanas después del tratamiento. Las pacientes fueron evaluadas una vez por semana durante el tratamiento y entre dos a cuatro semanas después del mismo. Los resultados fueron valorados clínicamente usando los criterios del RTOG/CTC evaluando la piel de la paciente durante el tratamiento.

Resultados: La mayor toxicidad en piel observada durante el tratamiento radiante fue la siguiente: Grado I (30Ptes) 0%, Grado II (19Ptes) 38%, Grado III (1 Pte) 2%, Grado IV (0). El comienzo de la epitelitis actínica se observó después de la 2da semana de tratamiento radiante

Conclusión: La manteca de Karite resultó ser altamente efectiva para prevenir la epitelitis actínica. La mayoría de las pacientes que realizaron radioterapia en volumen mamario desarrollaron epitelitis menores a GII con el uso de este tratamiento tópico. No hubo demoras ni interrupciones en el tratamiento por esta toxicidad.

3

CONSUMO DIETÉTICO DE COLESTEROL, GRASAS Y ANTIOXIDANTES EN PACIENTES CON CÁNCER DE MAMA MENOPAUSICAS. UN ESTUDIO DE CASOS Y CONTROLES EN ARGENTINA

Pérez LI1, Romero R3, Quartucci A1, 2, Levin R 3, Actis AM1.

1Fundación H. A. Barceló, 2 Servicio de Ginecología del Hospital Tornú, 3Unidad de Ginecología del Hospital Vélez Sarsfield.

TEL: 11 4576 6060 e-mail: estrofilina@yahoo.com.ar

Existe consenso de que los factores dietéticos pueden contribuir en más del 80% de los cánceres de mama (CM), próstata e intestino delgado y se estima que el 35% de las muertes por cáncer son atribuibles a factores dietéticos. La gran variabilidad de la incidencia de CM en los distintos continentes sugiere que el estilo de vida y los hábitos alimentarios afectarían su etiología. La Asociación Americana de Cáncer y la OMS recomiendan aumentar del consumo de frutas y hortalizas para disminuir el riesgo de cáncer. Los nutrientes protectores para CM son: vitamina A, E y C; betacarotenos, licopenos, selenio, zinc y fibra. Asimismo las dietas ricas en grasas y colesterol (CT) parecerían aumentar el riesgo.

El objetivo de este trabajo fue analizar la composición dietética asociada al riesgo de CM en un estudio de casos y controles en Argentina.

Se seleccionaron 114 pacientes menopáusicas del Servicio de Ginecología del Hospital Tornú y de la Unidad de Ginecología del Hospital Vélez Sarsfield, de la ciudad de Bs. As. Se incluyeron a las pacientes menopáusicas con diagnóstico de CM menores de 75 años. Se excluyeron a las pacientes que padecían: otros tipos de cánceres, diabetes y otras enfermedades metabólicas (tiroideas, poliquistosis ovárica y Cushing).

Las pacientes fueron entrevistadas individualmente; se apareó un control por caso considerando la edad (± 5 años) y el índice de masa corporal ($IMC \pm 2$) formándose 57 pares. La ingesta alimentaria fue relevada mediante la técnica del recordatorio alimentario de 24 horas y analizada con el software Dietplan. Se obtuvo la cantidad de macro nutrientes (kilocalorías, carbohidratos, proteínas y grasas) y de micronutrientes (vitaminas y minerales) consumidos.

Observamos un mayor consumo promedio de kilocalorías en los casos que en los controles (1798 \pm 472.4 Kcal./día y 1589 \pm 712.8 Kcal./día, respectivamente), sin embargo la diferencia fue no significativa ($p=0.33$). Tampoco hubo diferencias en el consumo de grasas totales, fibra, vitamina A, C y E. Se observó una ingesta significativamente mayor de CT en los casos (313.46 \pm 231.4 mg/día) que en los controles (231.16 \pm 100.38 mg/día) ($p=0.039$). El Odds ratio (OR) para el CT mayor a 300 mg/día fue de 3.26 (IC 95%: 1.40-7.5, $p: 0.008$) y el OR para CT superior a 400 mg/día fue de



4.64 (IC95%:1.43-15, p: 0.01).

Concluimos que en este trabajo no encontramos asociación entre micronutrientes y CM, tal vez porque ambos grupos tuvieron una ingesta inferior a lo recomendado. Observamos una mayor oportunidad de riesgo de CM en pacientes que consumieron más de 300 mg de CT/día.

4

DESCRIPCIÓN DEL ESTADO NUTRICIONAL DE UNA POBLACIÓN CON CÁNCER

Ale, M N; Lencina Solórzano MG, Palazzo, F S; Rivero, S; Medina Luisa; Orrego Aldo.

Departamento de Nutrición, Soporte Clínico y Cuidados Paliativos de CAIPO (Centro para la Atención Integral del Paciente Oncológico). San Miguel de Tucumán. Tucumán. Argentina.

Introducción: Incluir el soporte nutricional dentro del cuidado integral del paciente oncológico mejora la tolerancia al tratamiento, el estado inmunológico, y la percepción de la imagen corporal. Lo que en su conjunto contribuye a elevar la calidad de vida. Este trabajo pretende describir la relación entre las variables "IMC inicial" y "Diagnóstico Oncológico Inicial". La relación entre las dos variables antes mencionadas, puede ser de interés si tenemos en cuenta que generalmente se correlaciona el IMC con determinados tipos de cáncer (Ca); pero no se señala qué IMC presenta el paciente en la primera consulta previo al tratamiento oncológico.

Objetivos: Detectar la condición nutricional de los pacientes que asistieron a CAIPO desde el 05 de marzo al 05 de julio de 2005, mediante el cálculo del Índice de Masa Corporal (IMC). Relacionar la condición nutricional inicial con el diagnóstico oncológico inicial de los pacientes estudiados.

Metodología: Estudio descriptivo de corte transversal que analizó 105 pacientes; de los cuales sólo 78 fueron incluidos; todos ellos oriundos de Tucumán (65% de sexo femenino), asistieron a CAIPO por primera vez desde el 5 de marzo de 2005 (fecha de creación del Departamento Nutrición) al 5 de julio del mismo año. Se excluyeron 27 pacientes por no reunir criterios de inclusión. Se analizaron las historias clínicas de aquellos pacientes con registros completos antropométricos y con su diagnóstico oncológico inicial en la primera consulta. Se utilizó para determinar la condición nutricional el IMC. Este índice se calcula dividiendo el peso sobre la talla al cuadrado. El IMC es aceptado internacionalmente y tiene un gran valor diagnóstico y pronóstico en la valoración nutricional.

Resultados: Se observó que el 62% (49) pacientes presentaron un IMC > 25. En donde el 38% (30) pacientes tuvieron sobrepeso, un 14% (11) obesidad grado I, y un 10% (8) con obesidad grado II y III.

Discusión: El 62% de los pacientes que consultaron por

primera vez presentaron un IMC>25, frente a un 34% con IMC entre 18.5-24.9. Situación conveniente analizar si se considera que el aumento de la morbimortalidad se ha demostrado en pacientes obesos, debido a las alteraciones en la regulación del apetito, el balance metabólico y el gasto energético. Se conoce que la obesidad y el sobrepeso aumentan el riesgo de varios tipos comunes de cáncer, como el colorectal, de mama, esófago y endometrio. Al establecer la relación entre IMC y el diagnóstico oncológico inicial se encontró un sólo paciente con bajo peso, que tenía un mieloma múltiple. Podría deberse a que los pacientes que asisten al sector privado habitualmente consultan en estadios tempranos de su enfermedad y no presentan los mismos condicionantes socio-económicos y culturales que los pacientes del sector público, en donde es quizás tardío el diagnóstico inicial de su estado nutricional y los datos como peso y talla están ausentes en la mayoría de los registros, sin olvidar que llegan a la consulta en estadios avanzados de su enfermedad. El cáncer de mama, colon, estómago, hígado, pulmón, laringe, páncreas, tiroides, SNC, primario desconocido, sarcoma abdominal, tumor de cabeza y cuello se manifestaron en pacientes con sobrepeso. Mientras que en los pacientes obesos se presentaron casos de cáncer de mama, útero, riñón, ovario, próstata y primario desconocido.

5

FACTORES RELACIONADOS CON EL USO DE MEDICINAS ALTERNATIVAS/COMPLEMENTARIAS (MAC) EN PACIENTES CON CÁNCER

González Vázquez, A., N. Luxardo y A. Idoyaga Molina

Centro Argentino de Etnología Americana (CAEA/CONICET)

Av. de Mayo 1437 1° "A" (Ciudad Autónoma de Buenos Aires) - Tel: 4381-1821 - caea@speedy.com.ar

La prevalencia del uso en MAC de personas con cáncer es alta. Ernst y Cassileth (1998) encontraron que 31% de pacientes las utilizaba; otra encuesta menciona que el 55,8% de los pacientes las había utilizado o estaba interesado en hacerlo (Sollner, Maslinger, DeVries et al. 2000). Estudios más recientes sugieren que el uso de medicinas no convencionales es todavía más alto: 70,2% en el estudio de Patterson, Neuhouse, Hedderson et al. (2002), 80% en la investigación de Vashi, Lammersfeld, Grutsch et al. (2003), 83,3% en el de Richardson, Sanders, Palmer et al. (2000) y 90% en nuestra propia investigación (Idoyaga Molina y Luxardo 2005). El uso de estas terapias suele incrementarse al menos en un 30% después del diagnóstico oncológico (Mosslits, Fernández Ortega, Pud et al. 2005) y el tiempo de uso puede oscilar entre tres y seis meses después del diagnóstico (Lee, Lin, Wrensch et al.



2000). Algunos predictores de su uso son: edad joven, género femenino, altos niveles de educación y de ingreso y tratamientos convencionales previos. Los tipos de tumores en los que más se presentó el uso de MAC fue en aquellos con pobre pronóstico y rápida desmejoría física (Mosslats, Fernández Ortega, Pud et al. 2005). Contar con seguro privado y realizar ejercicios o asistir a grupos de ayuda también apareció asociado al uso de MAC (Lee, Lin, Wrensch et al. 2000). Las personas usuarias de MAC mostraban un estilo de enfrentamiento más activo que los pacientes que no informaron ni uso ni interés en MAC (Sollner, Maslinger, DeVries et. al. 2000).

El objetivo del presente estudio ha sido identificar factores relacionados con el uso de MAC en pacientes oncológicos. Se empleó un diseño mixto que articuló como métodos una encuesta tomada en el Instituto Ángel Roffo (2004) con técnicas cualitativas implementadas a un sub-grupo (no aleatorio) de 30 pacientes seleccionados entre una muestra de 100 casos hospitalarios. No se utilizaron coeficientes de correlación para esta primera parte debido a que las variables independientes no habían sido claramente identificadas a priori. Los factores que aparecen relacionados son el estadio del tumor, los pacientes con tumores avanzados o en progresión utilizaron más MAC a comparación de los que tenían cánceres primarios y localizados. El género, al igual que el nivel de instrucción y los ingresos, más que relacionados con el uso o no de MAC aparecieron asociados al tipo de MAC escogida (los hombres realizaron más terapias caseras/populares y tradicionales mientras que las mujeres más alternativas y religiosas). La mayoría de los usuarios/interesados en estas medicinas manifestaron sentirse conformes con la medicina ortodoxa.

6

POBLACIÓN HOSPITALIZADA CON DOLOR NO CONTROLADO

Palazzo, Felipe S.; Müller Maximiliano; Ricci Ignacio; Palazzo, Jorge L; Olleta María Constanza; Rojas Tessel Ivana Romina; Tadeo Ana Laura; Medina Luisa; Orrego Aldo

Servicio de Oncología y Cuidados Paliativos del Hospital Ángel Cruz Padilla de San Miguel de Tucumán, CAIPO (Centro de Atención Integral del Paciente Oncológico) - Tucumán y Cátedra de Bioética de la Facultad de Medicina de la Universidad Nacional de Tucumán.

Introducción: El dolor es una "experiencia sensorial y emocional displacentera que se encuentra asociada con un real, potencial y actual daño tisular o cualquier tipo de daño". Es experimentado por el 20 al 50% de los pacientes con cáncer en el momento del diagnóstico y en el 75% de los pacientes con cáncer avanzado. Primero en 1990 y

luego en el 2002; la Organización Mundial de la Salud (OMS) resumió este problema de salud de la siguiente manera; 1-En países desarrollados el 25% de las personas mueren por cáncer; 2-Cada día por lo menos 4.000.000 de personas sufren dolor por cáncer; 3-La mayoría de ellos no obtienen adecuado control del dolor. Sin embargo, cuando el dolor es tratado, evaluado y seguido correctamente el mismo se controla perfectamente entre un 80 a 90%. Por eso hoy uno de los más importantes objetivos en clínica oncológica es asegurar al paciente una adecuada analgesia.

Objetivos: 1-Estimar la frecuencia de presencia de dolor en los pacientes oncológicos internados en todas las salas del Hospital Ángel Cruz Padilla. 2- Conocer la intensidad y el tiempo de duración del dolor en los pacientes sin control de dicho síntoma.

Pacientes y Métodos: Se realizó un estudio exploratorio prospectivo que reclutó para esta muestra todos los pacientes de ambos sexos, mayores de dieciocho años, con diagnóstico de cáncer confirmado por biopsia, que se encontraban internados en el día de la entrevista en todas las salas de los Hospitales Ángel Cruz Padilla de la ciudad de San Miguel de Tucumán. Mediante éste ensayo fueron evaluados todos los pacientes internados con diagnóstico de cáncer en un día al mes, siendo las mismas durante 6 meses consecutivos a partir del mes de octubre de 2004.

Resultados: Desde el mes de octubre de 2004 incluido; hasta marzo de 2005 se evaluaron un total de 113 pacientes oncológicos internados en las salas del Hospital Ángel Cruz Padilla; de los cuales sólo 87 pudieron ser incluidos. La relación varón/mujer de este grupo fue de 47/40. La edad media del mismo fue de 44 con un rango de 16 a 85. De este grupo el 91,95 % (n = 79) estuvieron con dolor no controlado durante la internación evaluada. Agrupando a las frecuencias de intensidades; y considerando el dolor con intensidad leve aquellos que refieren tener dolor con intensidad de 1 a 3 incluido; solo un 12,65% (n=10) lo presentan; los que refieren dolores moderadamente intensos es decir aquellos que tienen intensidades entre 4 a 7 incluido presentaron un 34,17% (n=27); y aquellos que tienen intensidad entre 8 al 10 y que se los consideran dolores severos representan un 53,18% (n=42). En lo que respecta al tiempo de duración del dolor en ésta población en estudio; se observó que la duración media fue de 8,76 días con un rango de 1 a 270 días y una mediana de 7.

Discusión y conclusiones: Con este estudio de tipo observacional exploratorio confirmamos que los pacientes oncológicos internados en las salas del Hospital Ángel Cruz Padilla sufren de dolor durante su internación en la mayoría de los casos. No sólo porque un 91,95 % de ellos lo sufren sino porque el 53,18% de ellos tiene dolores considerados severos; y un 34,17% con dolores moderados. Además estos dolores tenían una media de 8,17 y una mediana de 7 días de duración. Esto detecta un grave problema sanitario como lo presuponía nuestra hipótesis de trabajo.



AUDITORÍA

7

EVALUACIÓN DE SOLICITUDES DE INDICACIONES ONCOLÓGICAS EN EL BIENIO 2004-2005

Blanco Villalba M.; Streich G.; Bosso G.; Bistaman A.;
 Equipo de Auditoría Oncologica de Austral OMI, Cap. Fed.
 ahonikenk@ciudad.com.ar

Introducción: La auditoria oncológica procura ser un soporte y una herramienta de utilidad para el médico tratante, ya que es en una segunda instancia donde cada caso se analiza buscando la homogenización de los tratamientos, dentro de pautas convencionales.

Objetivos:

- Diferenciar las solicitudes por tipos de tratamientos y estudios.
- Distinguir cuantitativamente las indicaciones autorizadas y rechazadas.
- Evaluar la distribución total del costo.
- Inferir los posibles motivos de rechazo.

Metodología: Se realizó el monitoreo de las solicitudes de indicaciones oncológicas recibidas para un sistema de asistencia en todo el país contando con un promedio de 280.000 capitados, durante el período 2004 y 2005, que mantienen estables sus características de pertenencia al sistema.

Las solicitudes se agruparon de la siguiente forma: quimioterapia (no incluye medicación), radioterapia, procedimientos quirúrgicos especiales, y estudios no convencionales para las auditorías regionales (PET, inmunohistoquímica y marcadores tumorales).

Los motivos de rechazo de los pedidos son por no corresponder su indicación médica, no incluyen errores administrativos o en la confección

Resultados:

PRACTICAS	2004			2005		
	Autorizado	Total %del	Rechazado	Autorizado	Total %del	Rechazado
1-QT	59.85%	53.70%	1.28%	54.88%	47.20%	2.26%
2-RT	39.70%	35.70%	5.14%	43.60%	37.57%	6.15%
Adyuvancia	14.70%		0.32%	13.15%		0.64%
Paliativa	14.70%		1.90%	12.40%		0.64%
Curativa	6.80%		1.90%	11.27%		0.97%
3D	2.15%		2.60%	4.50%		3.55%
Braquiterapia	1.0%		0.32%	2.38%		0.32%
Radiocirugia	0.35%		0.0%	0.0%		0.0%
3-CIRUGIA/ESPECIALES			0.32%	0.0%		0.32%
4-						
INMUNOHISTOQUIMICA	0.35%	0.32%	0.96%	0.75%	0.64%	0.96%
5-PET			2.57%	0.75%		2.57%
			TOTAL:10.28%			TOTAL:13.90%

Conclusiones: Los resultados aportados nos muestra la distribución de las solicitudes a predominio de la indicación de QT y la proporción del costo a favor de la RT.

Los rechazos realizados muestran un incremento en el año 2005, corresponden en mayor porcentaje a la solicitud de Radioterapia, siendo la modalidad 3D la de mayor frecuencia.

Creemos que la instalación de recursos terapéuticos en las distintas regiones del país, como también los nuevos tratamientos y su difusión entre los profesionales imponen cambios en las modalidades de prescripción.

La racionalización del gasto y el monitoreo de las indicaciones constituye un eslabón indispensable en el planeamiento de todo sistema de Salud, que pretendamos efectivo, equitativo y solidario. Se plantea prioritario la inclusión de esta concepción económica-estadística en el diseño de protocolos y normatización de pautas de tratamiento, para disminuir la cantidad de prácticas rechazadas, y optimizar los recursos.

Porcentaje total del costo:

INDICACION	2004	2005
QT	11.61%	8.65%
RT	88.10%	90.15%
ESTUDIOS	0.29%	1.20%



8

IDENTIFICACIÓN Y PREVENCIÓN DE MALA PRAXIS POR ERRORES PRESCRIPTIVOS EN LA PRÁCTICA ONCOLÓGICA

Cascallar D; Negro A; Rivarola E; Gil Deza E; Dragosky M; Negro F; Chantada G; Morgenfeld E; Gercovich FG;

Instituto Henry Moore (IHM, Oncomed Reno), Buenos Aires, Argentina

Introducción: La estricta vigilancia del cumplimiento de los estándares internacionales en los tratamientos oncológicos es uno de los roles centrales del Departamento de Auditoría Médica (AM) de nuestra Institución (acreditado bajo normas 9001:2000). Esto permite asegurar que todos los pacientes (pac.) reciban el mejor tratamiento comprobado como primer opción y reasegura a los médicos tratantes frente a eventuales reclamos por mala praxis

Objetivos: Describir los diferentes tipos de desviaciones en la prescripción de tratamientos oncológicos.

Material y métodos: Se realizó un registro prospectivo del total de prescripciones de tratamientos oncológicos consecutivos durante un período anual. Los tipos de errores fueron categorizados del siguiente modo:

Categoría	Descripción
A	Solicitud de Protocolos de tratamiento no-estándar (carencia de niveles de Evidencia I A O I C del Instituto Nacional de Cáncer de los Estados Unidos)
B	El tratamiento solicitado no corresponde al diagnóstico, estadio tumoral o las dosis son inadecuadas
C	El tiempo óptimo del tratamiento está excedido
D	El performance status del pac. contraindica el tratamiento solicitado

De detectarse más de una desviación por solicitud, se analizó según la considerada más severa. En todos los casos el Departamento de AM contactó al profesional solicitante en búsqueda de una solución consensuada.

Resultados: Durante el año 2005 se analizaron 19.311 prescripciones oncológicas para una cohorte de 4.234 pac. (media de 4,5 solicitudes por cada pac.). Se detectaron 412 desviaciones (2,13 %) que afectaban a 394 pac. (9,30 %).

Categoría	Intervenciones (n=412)
A	299 (72,58 %)
B	79 (19,17 %)
C	33 (8,01 %)
D	1 (0,24 %)

Conclusiones: En nuestro análisis, sistemático y prospectivo, hemos detectado errores prescriptivos en relación a estándares internacionales que afectaron a uno de cada diez pac., llevando a intervenciones de AM con resultados favorables en el cuidado del pac. La solicitud de protocolos de tratamiento considerados investigacionales o no avalados por la evidencia médica consistió en la prescripción desviada más frecuente, afectando a tres de cada cuatro solicitudes. La AM cumple -en nuestro criterio- un rol activo en la prevención de la mala praxis por prescripciones desviadas de los estándares internacionales, protegiendo así a los pac. (rol ético), a los colegas (prevención de demandas en lo civil y penal) y a los seguros que dan asistencia a dichos pacientes.

9

LA IMPORTANCIA DE LA SUPERVISIÓN EN LOS EQUIPOS DE SALUD

Grupo Dones (Area Psicosocial)

Lics Psic. Gonzalez D. (1) ; Boso G. (2); Rodio G. (3); Ottonello A. (4), Lic. T. S. Salgueiro S. (5).

(1) Htal Gandulfo - Fundación Amunay - (2) Htal Churrucua Visca - (3) Supervisor. Htal. Niños R. Gutierrez - (4) Htal Marie Curie - (5) Htal. Italiano de Bs. As. contacto- gabrielaboso@hotmail.com

Las intervenciones psicosociales en Cuidados Paliativos requieren una mirada tripartita que deben incluir al paciente, la familia y al equipo tratante.

Una manera de cuidar el recurso humano de los equipos y optimizar sus acciones es previniendo el síndrome de agotamiento. Para ello se deben facilitar vías de elaboración de las implicancias estresantes y traumáticas propias de la tarea en C.P. dada su relación cotidiana con la muerte y el sufrimiento; como así también fortalecer los lazos entorno a la tarea entre los miembros del equipo.

Los profesionales del área psicosocial podemos brindar una herramienta técnica como es la supervisión clínica del equipo, la cual puede sumar un aporte al cuidado de los equipos.

La supervisión brinda un espacio para:

- Verbalizar las emociones y los pensamientos en relación a la tarea.
- Reflexionar sobre la importancia del auto cuidado
- Legitimar el impacto emocional de lidiar con la muerte, el dolor y el sufrimiento.
- Enriquecer las modalidades de intervención y manejo de la comunicación.
- Comprender las tramas invisibles y los lazos de la transferencia - contratransferencia en la relación profesional - paciente / familia.



- Aprender a tolerar la tensión de los conflictos y comprender los mecanismos de defensas.
- Detectar actitudes y reacciones facilitadoras de la comunicación.
- Compartir en un ámbito de respeto los éxitos y fracasos en las intervenciones.

CASOS CLÍNICOS

10

DERMATOFIBROSARCOMA PROTUBERANS: PRESENTACIÓN DE UN CASO

Madeo S., Rivera P., Galmarini D., Tamburelli M., Marin R., Costanzo F., Stagnaro J., Rosales C., Galmarini F.

División Cirugía General- Hospital Municipal de Oncología Marie Curie

División Clínica Oncológica - Hospital Municipal de Oncología Marie Curie

Introducción: El dermatofibrosarcoma protuberans es un tumor que afecta la dermis con compromiso de tejido celular subcutáneo con una incidencia del 0.8/100000pacientes.

Se caracteriza por ser localmente agresivo con alta tasa de recidiva en el sitio de origen y baja de metástasis (1% linfáticas, 5% a distancias principalmente pulmón). Clínicamente son nódulos firmes, sólidos que nacen más frecuentemente en el tronco y se desarrollan como tumores agregados "protuberans" sobre una placa firme que puede ulcerarse.

El 90% de los dermatofibrosarcomas protuberans están relacionados con una translocación en los genes 17 y 22 (t(17,22) los cuales codifican para el colágeno 1 alfa1 (COL1A1) y para el Factor de Crecimiento derivado de plaquetas B (PDGFB). El diagnóstico se realiza por biopsia incisional con inmunomarcación para CD34, RMN de la región afectada y RX de tórax.

El tratamiento sugerido es la cirugía de MOHS, la cual no se realiza en todos los centros. La radioterapia posquirúrgica esta recomendada cuando los márgenes son positivos. En caso de recurrencia local se realiza escisión quirúrgica, de ser la lesión de grandes dimensiones o metastásica se ha utilizado Imantinib mesilato en dosis de 200 a 400 mg. con buenos resultados según la bibliografía consultada (esta droga no está aprobada actualmente por la FDA).

Objetivos: Presentar el caso clínico de un paciente de 62 años que consulta por recidiva local de 4 años de evolución con diagnóstico de dermatofibrosarcoma protuberans en dorso, clínicamente de 25 cm x 35 cm, por RMN de hombro y Tórax se evidencia que afecta tejido celular subcutáneo pero no compromete jaula torácica ni parénquima pulmonar.

Materiales y métodos: Se utilizó la historia clínica del paciente con estudios complementario, protocolo de Ana-

tomía Patológica con inmunomarcación para CD 34 y para CD 117(CKIT), protocolo quirúrgico

Resultados: Se realizó la inmunomarcación para CD 117 siendo ésta de resultado negativo, no indicándose de esta manera la utilización de Imantinib mesilato, se resuelve realizar tratamiento quirúrgico con escisión completa de la lesión.

Conclusiones: Se presenta este caso clínico, de baja incidencia mundial, obteniendo un resultado terapéutico exitoso y sin recidiva hasta la actualidad.

Bibliografía:

-Grant A., Demetri G., Van Osteen A., Herich M., Debercher M., Nikanova Z. Molecular and Clinical Analysis of locally Advanced DFSP treated with Imantinib. J Clin Oncol 23, 866- 873

-Dermatofibrosarcoma protuberans. Presentación de un caso y revisión de la literatura índice Anterior Siguiente Rev. Cubana Ortop Traumatol 1998;12(1-2):84-8

-Gloster HM. A comparison between Mohs micrographic surgery and wide surgical excision for the treatment of dermatofibrosarcoma protuberans. J Am Acad Dermatol 1996; 35: 82-7.

-Ballo MT, Zagars GK, Pisters P, Pollack A. The role of radiation therapy in the management of dermatofibrosarcoma protuberans. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1998; 40: 823-7.

- Haas RL, Keus RB, Loftus BM, Rutgers EJ. The role of radiotherapy in the local management of dermatofibrosarcoma protuberans. Soft Tissue Tumors Working Group. Eur J Cancer 1997; 33: 1055-60.

11

METÁSTASIS DE CARCINOMA NEUROENDÓCRINO EN LESIONES PREVIAS DE ENFERMEDAD DE VON RECKLINHAUSEN

Repetto M., Chavez O., Batagelj E., Japas L., Falco J.

Curso de Especialista en Oncología Clínica. Universidad de Buenos Aires.

Te./Fax : 4776-1766

ebatagelj@yahoo.com.ar

Objetivo: Reportar el caso de un paciente que desarrolla metástasis múltiples de carcinoma neuroendócrino sobre lesiones previas de neurofibromatosis, debido a lo infrecuente de este tipo de presentación, sin casos similares publicados en la literatura.

Introducción: La enfermedad de Von Recklinhausen es una afección autosómica dominante, caracterizada por manchas hiperpigmentadas y múltiples nódulos cutáneos y subcutáneos que puede asociarse a tumores neurogénicos



como schwannomas. El carcinoma neuroendócrino deriva de células del sistema neuroendócrino, siendo su origen más frecuente pulmonar, bronquial y gastrointestinal; su incidencia es baja, alrededor de 2 a 8 por cada 100.000 personas.

Material y Métodos: Paciente masculino de 63 años, con antecedente de enfermedad de Von Recklinhausen, que comienza con lumbalgia en 1998, realizándose RNM y centellograma óseo que mostraron anomalías en la primera vértebra sacra, motivo por el cual se toma biopsia que informa infiltración por carcinoma neuroendócrino con inmunohistoquímica positiva para cromogranina y enolasa neuroespecífica. Se realizó TC de tórax, abdomen y pelvis, broncoscopia, colonoscopia, tránsito de intestino delgado, sin evidencia de enfermedad primaria ni a distancia. Efectuó radioterapia lumbosacra con respuesta parcial mayor al 50%. Evoluciona con múltiples metástasis dérmicas, subdérmicas (en lesiones previas de neurofibromatosis), y ganglionares, en cuello, región parotídea, supraclavicular, tórax, abdomen, lo que motiva numerosas resecciones quirúrgicas, radioterapia y quimioterapia con cisplatino y etopósido.

En su evolución hasta el 2005 presenta una masa en el hilio de pulmón izquierdo que respondió parcialmente a la radioterapia, continuando con aparición de metástasis dérmicas y subdérmicas generalizadas siendo resecadas más de 30 veces.

Conclusiones: Dentro de la literatura se ha observado la asociación de sarcomas con la enfermedad de Von Recklinhausen, pero no con carcinomas neuroendócrinos, nuestro trabajo es presentar esta asociación y la evolución atípica del carcinoma neuroendócrino

12

ANGIOSARCOMA DE MAMA POSTRADIOTERAPIA

Spadavecchia G., Batagelj E., Pellegrino F., Rodríguez L., Rompató S.

*Curso de Especialista en Oncología Clínica. Universidad de Buenos Aires.
Te./Fax : 4776-1766 - ebatagelj@yahoo.com.ar*

Objetivos: Presentación de un caso clínico de angiosarcoma de mama asociado a radioterapia.

Introducción: El angiosarcoma de mama posterior a la radioterapia representa una patología rara pero con incidencia en aumento en los últimos años debido a la tendencia terapéutica conservadora del cáncer de mama. Los angiosarcomas pueden presentarse como sarcomas de mama primarios siendo éstos muy infrecuentes o asociados a linfedema crónico del brazo formando parte del síndrome de Stewart Treves.

Los angiosarcomas secundarios a la radioterapia en la mama conservada, axila o pared torácica de la región son

raros con una incidencia estimada alrededor de 0.14%. La edad media de aparición es de 64 años y el intervalo medio de latencia es de 59 meses. Frecuentemente es de aparición multifocal como máculas o nódulos rojo vinoso de rápido crecimiento.

El pronóstico depende del grado histológico siendo la mayoría de alto grado, con frecuentes recurrencias locales y metástasis pulmonares, hepáticas, mama contralateral, partes blandas, óseas y linfáticas. El tratamiento de elección es la mastectomía y debe considerarse la quimioterapia adyuvante.

Material y métodos: Presentación del caso clínico de un paciente de 83 años de edad que en octubre de 2002 efectúa cuadrantectomía supero externa más vaciamiento axilar derecho por carcinoma ductal infiltrante GHIII, pT1, N1, con receptores hormonales negativos. Posteriormente recibe radioterapia externa 5000cGy en volumen mamario, 2000cGy de boost y 5000cGy en axila y supraclavicular derecho.

Tres años después presenta múltiples flictenas pequeñas, inframamarias, con una dominante de 1.5 x 1.3 cm de color rojo oscuro, se realiza la exéresis quirúrgica y la anatomía patológica informa angiosarcoma.

Se efectúa mastectomía con diagnóstico de angiosarcoma con pequeños focos multicéntricos en el resto del fragmento.

Luego de tres meses aparece pequeña lesión macular sobre cicatriz quirúrgica que se transforma en ampolla en corto plazo, interpretándose como recidiva.

Conclusión: El angiosarcoma de mama asociado a la radioterapia es una patología de pobre pronóstico y de incidencia en aumento, por lo que debe confirmarse rápidamente ante la aparición de lesiones sospechosas, y de ser así, implementarse un tratamiento agresivo con el fin de lograr el control de la enfermedad.

13

GERMINOMA SELAR

Ocampo P., Batagelj E., Acosta Haab M., Bogado S., Schulz D.

*Curso de Especialista en Oncología Clínica. Universidad de Buenos Aires.
Te./Fax : 4776-1766 - ebatagelj@yahoo.com.ar*

Objetivos: Presentación de un caso clínico de germinoma intracraneal en un paciente con malformaciones vasculares cerebrales.

Introducción: Los germinomas son los tumores germinales intracraneales más frecuentes (0,1 -3,4%) siendo la radioterapia el tratamiento estándar en las últimas décadas; mientras que el papel de la cirugía es fundamentalmente diagnóstico. Según la respuesta al tratamiento y pronóstico



los tumores germinales intracraneales se dividen en dos grupos: germinomas y no germinomas, los primeros a pesar de ser muy radiosensibles, son localmente agresivos ya que tienden a invadir el tejido circundante en el S.N.C., el pico de incidencia es la primera y segunda década de la vida, mas del 90 % en menores de 20 años, con incidencia por sexo 5:1, hombre: mujer.

Las tasas de control tumoral y supervivencia en varias series tratadas con radioterapia sola varían entre 90-100 % existiendo controversias en cuanto a dosis óptimas de irradiación. No se recomienda la quimioterapia sola, mientras que los tratamientos combinados obtienen tasas de supervivencia global similares a los tratamientos con radioterapia exclusiva sobre volúmenes extensos.

Material y método: Presentación de un caso clínico de un paciente de 38 años hipotiroideo, con paresia braquio-cru-ral izquierda secuelar por cirugía de malformación arterio-venosa a los 32 años, que consultara por amaurosis en 2003 con RNM cerebral que evidenciara una lesión ocupante de espacio en región selar y otra en región supraselar en contacto con el quiasma óptico y tinción patológica del atrio ventricular izquierdo. El diagnóstico histológico de la resección parcial transesfenoidal fue germinoma selar. Efectúa 6 cursos de quimioterapia con cisplatino, bleomicina y etopósido, con mejoría de síntomas visuales. Presenta progresión tumoral en cuarto ventrículo por lo que realiza radioterapia holocraneana con franca mejoría clínica.

Conclusión: En los germinomas intracraneales los tratamientos con quimioterapia exclusiva y la quimioterapia asociada a irradiación limitada en volúmenes o dosis continua en investigación en la última década con el objetivo de reducir la probabilidad de secuelas derivadas de una irradiación extensa del sistema nervioso central. A pesar de ello la radioterapia permanece como el tratamiento de elección en este tipo de tumores.

14

CARCINOMA ADENOIDE QUÍSTICO (CAQ) DE TRAQUEA CD 117 POSITIVO: REPORTE DE UN CASO CLÍNICO

Lavezzaro M, Barbero A, Troncoso E, Mainella A, Chiaramello C, Reuter L, Bonicatto S.

Servicio de Oncología, Hospital "San Roque" de Gonnet, La Plata, Argentina.

Introducción: CAQ representa el 1% de los tumores de cabeza y cuello, siendo la localización traqueal inusual (0,1 %). Se caracteriza por ser un tumor de crecimiento lento, localmente agresivo y con alto compromiso perineural. Existen 3 patrones morfológicos: cribiforme, tubular y basaloide; este último de peor pronóstico.

El tratamiento de elección es la cirugía radical seguido de

radioterapia. La quimioterapia no ha resultado ser eficaz.

El 80-90% de estos tumores sobreexpresan el c-kit (CD117), por lo cual el tratamiento con imatinib constituye una terapéutica promisoriosa.

Objetivo: Describir una neoplasia de localización e histopatología muy poco frecuente y comunicar la terapéutica y evolución hasta la fecha.

Paciente y métodos: Varón de 31 años que debuta con insuficiencia respiratoria aguda obstructiva y requiere traqueotomía de urgencia con toma de biopsia, en otra institución. Se realiza TAC cuello: masa ocupante en mediastino anterior subglótica, retroesternal que oblitera la luz traqueal. Informe anatomopatológico: tejido peritraqueal infiltrado por CAQ tipo basaloide.

Al momento de la consulta en nuestro Servicio el paciente presenta cianosis periorifical, facies abotagada y disnea clase funcional II-III. Performance Status 2. Se re-evalúa: TAC cuello: lesión sólida retrolaríngea de 26,6 mm que causa compresión del sector proximal de la tráquea. Tórax y abdomen s/p. Examen O.R.L. negativo.

Se realiza revisión de tacho: CAQ CD 117 (+).

Luego de ser evaluado por tres equipos quirúrgicos diferentes se considera tumor irreseccable y se inicia tratamiento con imatinib 400 mg/día y radioterapia sobre masa tumoral.

Resultados: El paciente completa 40 Gy sobre masa mediastinal paratraqueal y luego de 3 ciclos de tratamiento con imatinib presenta notoria mejoría clínica sin signosintomatología obstructiva de vías aéreas superiores y buena tolerancia al tratamiento combinado. Se solicita TAC Cuello: lesión de 12,1 mm retrolaríngea-traqueal. Aumento de 6 mm de la luz traqueal. Tórax y abdomen: s/p. De acuerdo a los criterios RECIST el paciente está en respuesta parcial del 55%.

Al momento actual, el paciente continúa con imatinib 600 mg/día y con los controles oncológicos trimestrales.

Conclusión: CAQ es un tumor raro de las vías aéreas con una pobre respuesta a la quimioterapia convencional. En nuestro caso, la combinación de radioterapia e imatinib resultó ser efectiva en el control local de la enfermedad con una buena tolerancia y adherencia al tratamiento por parte del paciente.



PREVENCIÓN

15

CARCINOMA DE CORTEZA ADRENAL SOBREVIVIDA A 4 AÑOS LIBRE DE ENFERMEDAD LUEGO DE CIRUGIA, TRATAMIENTO CON MITOTANE Y RADIOTERAPIA TRIDIMENSIONAL. PRESENTACION DE CASO CON ESCASA SOBREVIVIDA INICIAL

Streich G, Bosso G, Serra E, Blanco Villalba M, Medina L.

Sanatorio San Jorge, Ushuaia.

Introducción: El carcinoma de corteza adrenal es un tumor raro con gran potencial maligno y con un pronóstico sombrío. Afecta a 1- 2 habitantes por millón. Se da en adultos alrededor de los 45 años de edad. Es de rápido crecimiento y suele presentarse con síntomas de hipersecreción esteroide en alrededor del 60% de los pacientes en mayor medida (raro aumento en los estrógenos y andrógenos). Tiene gran compromiso locoregional (riñón, vena cava y venas renales) con metástasis a hígado y pulmones.

Material y Métodos: Reportamos el caso de un paciente de 38 años, masculino, que consultó por ginecomastia y dolor lumbar y en flanco derecho. Se le diagnosticó por imágenes un tumor suprarrenal derecho que fue sometido a cirugía (suprarrenalectomía). Con diagnóstico histológico de carcinoma suprarrenal (estadio III). Luego presentó recidiva locoregional en una oportunidad a los 7 meses por lo que nuevamente fue intervenido informándose en la pieza quirúrgica compromiso tumoral de la vena cava. Se le realizó tratamiento posterior con mitotane y radioterapia 3D.

Discusión: El tumor de corteza suprarrenal se presenta como una lesión de gran tamaño que se manifiesta clínicamente por dolor o masa abdominal en los localizados y en los metastásicos dan síntomas de acuerdo a su localización secundaria. Tiene gran agresividad locoregional por compresión de tejidos vecinos e invasión vascular. Otro tipo de de presentación clínica está dado por la hipersecreción esteroide. Este caso se manifestó con ginecomastia dolorosa bilateral.

Conclusiones: El tratamiento quirúrgico es el gold standard y las cirugías de cito reducción se encuentran indicadas para mejorar la calidad de vida en los casos sintomáticos como así también para las recidivas locoregionales. De los fármacos quimioterápicos los más efectivos siguen siendo los adrenolíticos (mitotane) solos o asociado a doxorubicina, cisplatino y etopósido.

El uso de la radioterapia, en especial la modalidad tridimensional, es de gran utilidad para el control local.

16

PREVALENCIA DEL CANCER CERVICOUTERINO, FACTORES DE RIESGO IMPLICADOS Y PERFIL DE CONOCIMIENTO DE LA POBLACIÓN.

Rebecchi, M. V., Bramajo M. F

Facultad De Ciencias Medicas. Universidad Abierta Interamericana. Cap. Fed. victoria_rebecchi@yahoo.com.ar

Introducción: El cáncer de cuello uterino se está convirtiendo en un problema de salud pública a pesar de ser la neoplasia con el mayor potencial de prevención secundaria.

Objetivos:

1. Determinar la prevalencia del cáncer de cuello uterino en una población de 30 a 79 años en el Hospital María Curie en el período que transcurre desde el 14-02-05 al 14-10-05.

1.1. Identificar cual es el tipo histológico que con mayor frecuencia afecta a estos pacientes.

1.2. Identificar la presencia de factores de riesgo en la población afectada.

2. Establecer una relación entre el estadio de presentación del cáncer y la ausencia de prevención secundaria.

2.1. Describir el nivel de conocimiento de la población con respecto al cáncer de cuello uterino y sus medidas preventivas.

Material y métodos: Se realizó un estudio descriptivo, observacional, transversal, cuantitativo, retrospectivo y prospectivo en mujeres internadas en el Hospital María Curie de Capital Federal durante el período del 14-02-05 al 14-10-05, en el que fueron revisados 184 casos de cáncer ginecológico para determinar la prevalencia del cáncer cervicouterino en mujeres de 30 a 79 años de edad a las cuales se les realizó una encuesta para evaluar la presencia de factores de riesgo y su conocimiento acerca de esta patología y su prevención.

Resultados: La prevalencia fue de 34,78%. La edad media fue de 51,50. Al 78,1% no le parecía importante realizarse el control antes de la enfermedad.

No sabían sobre la utilidad del Papanicolaou y la colposcopia el 93,8 %, el médico la explicó en el 50 % de los casos pero sólo el 21,9% comprendió.

El 84,4 % no sabía que el control ginecológico detectaba el cáncer y sólo el 34,4% conocía al HPV.

Conclusiones: La prevalencia del cáncer cervicouterino es alta, ocupando el segundo lugar luego del cáncer de mama. Los factores de riesgo estuvieron presentes en la mayoría de los casos, y la falta de conocimiento de la población se evidenció por los resultados, lo que demuestra que las pacientes encuestadas no estaban concientizadas de la importancia del screening antes de la enfermedad.

Palabras claves: Cáncer de cuello uterino - HPV - Factores de riesgo - Prevención - Papanicolaou



17

CONOCIMIENTO DE UNA POBLACIÓN FEMENINA SOBRE LA PREVENCIÓN DEL CÁNCER DE MAMA

Rodao Faz V., Bramajo M.

Facultad de Medicina, Universidad Abierta Interamericana-Cap.Fed. vrodaofaz@intramed.net

Introducción: Es menester determinar los motivos por los cuales, en la patología oncológica, la consulta médica no se realiza precozmente. Situación que determina menores posibilidades terapéuticas, entre otras desventajas. Esto es fundamental dado que el cáncer de mama es uno de los problemas sanitarios que más impacto tiene en la salud de las mujeres, por su elevada incidencia y mortalidad.

Objetivos:

1. Determinar el nivel de conocimiento de la población femenina acerca de la importancia del control mamario.
 - 1.1 Comprobar qué tipo de conocimiento tiene la población acerca de la enfermedad.
 - 1.2 Establecer la relación entre nivel de estudios y controles médicos
- 2 Descubrir cuáles son las causas que determina en esta población la no consulta.
 - 2.1 Identificar qué factores subjetivos intervienen en la no consulta
 - 2.2 Establecer la accesibilidad de la consulta.
 - 2.3 Relacionar el alcance de las campañas de prevención con la consulta médica.
 - 2.4 Conocer si las campañas realizadas hasta el momento fomentan la visita médica.

Métodos: Estudio de tipo descriptivo, observacional, transversal, prospectivo y cuantitativo. En mujeres a partir de los 25 años concurrentes a la guardia del hospital Dr. R. Carrillo (Ciudadela).

Se utilizó un procedimiento no probabilístico y el instrumento de recolección de datos fue una encuesta semiestructurada.

N° muestra: 104 unidades de análisis

Resultados: El 94.2% reconoce factores de riesgo sin asociarlos al cáncer mamario. No se evidencia comprensión del beneficio de la mamografía ni del control rutinario (44.2%). El nivel educativo de predominio fue primario completo (73.1%). El nivel de estímulo producido por las campañas de prevención, para concurrir a consulta, fue del 13.5%.

Conclusiones: Los actuales intentos de prevención son insuficientes. Las dificultades a las que se enfrenta la población en cuanto a la información y el screening del cáncer mamario, sumado a las barreras de su propio medio, más el bajo nivel educativo que muestra la población encuestada, revela la importancia de instalar desde la educación primaria la promoción y prevención en Salud.

Palabras claves: *cáncer de mama, mortalidad, screening, nivel educativo, prevención.*

PSICOONCOLOGÍA

18

UNA PROPUESTA: "LA INTERVENCIÓN PSICOSOCIAL ADYUVANTE EN ONCOHEMATOLOGÍA"

Bernal MP, Faur Ikonicoff R, Giordano EA, Renaud M

Instituto de Estudios Oncológicos Fundación Maissa y de Investigaciones Hematológicas Mariano Castex, Academia Nacional de Medicina de Buenos Aires

Introducción: El equipo de Psicooncología era convocado por los médicos oncohematólogos en situaciones de urgencia: crisis de angustia, descompensaciones psicóticas, falta de adherencia al tratamiento, dificultades en la relación médico-paciente, etc. El cuestionario de "Urgencias Psicopatológicas en Hematología", administrado en la reunión del Grupo Argentino de Tratamiento de la Leucemia Aguda (GATLA) en 2002, reveló que el 93% de los médicos hematólogos detectaban urgencias psicopatológicas en la atención de sus pacientes, más frecuentemente en la recaída (90%), información diagnóstica (60%), inicio de tratamiento (50%) y fase terminal (50%).

A partir de las intervenciones psicosociales, solicitadas por el equipo de Oncohematología en situaciones de urgencia psicopatológica de pacientes y familiares, se logró la participación del equipo de Psicooncología en los ateneos médicos semanales.

Objetivo: Proponer la intervención psicosocial adyuvante en Oncohematología a través de la detección temprana de factores de riesgo psicosocial en el trabajo asistencial interdisciplinario.

Material y métodos: Evaluación de los ateneos semanales del Servicio de Oncohematología, con los médicos de planta y residentes y el equipo de Psicooncología.

Resultados: A partir de las historias clínicas de los pacientes se trabajó sobre las inquietudes que surgieron en el equipo tratante tales como: el sufrimiento del paciente y del médico, la muerte, la relación y comunicación médico-paciente; surgieron preguntas tales como: a quién, con quién, cuándo, cómo y dónde dar la información diagnóstica. El equipo de Psicooncología alertó sobre la presencia de factores de riesgo psicosocial: contención familiar, trastornos de la personalidad, conductas de riesgo, etc.

Las intervenciones psicosociales con el equipo asistencial incluyeron: técnicas de esclarecimiento y elucidación crítica, dramatización y rol playing, para un mejor manejo de las contingencias. Se leyeron artículos científicos y de divulgación. Se intercambiaron experiencias clínicas, de reuniones científicas y personales facilitando momentos de distensión.

Las diferencias del enfoque médico y psicosocial contribuyeron a la integración interdisciplinaria lográndose la detección precoz de factores de riesgo psicosocial tanto por



parte de los médicos como por el equipo de Psicooncología.

Se propuso la inclusión de una "ficha de evaluación de riesgo psicosocial en Oncohematología", con datos epidemiológicos y el termómetro de distress (modificado de J.Holland), a ser administrada a todos los pacientes que consulten en el Servicio de Oncohematología.

A través del enfoque interdisciplinario se propone la intervención psicosocial adyuvante, Del lat. adiuvars, -antis: Que ayuda, en Oncohematología.

19

RED DE ATENCIÓN INTEGRAL DEL PACIENTE ONCOLÓGICO

Barcia, T.; Bassi, P.; Buera Tesio, E.; Canteruccio, A.; Cattenazzi L.; Lopez, E.; Marredo, M.; Masjuan, G.; Markiewicz, J.; Parenti, F.; Prychodzko C.; Vico, C.

Hospital General de Agudos "Dr. José María Penna" de la Ciudad de Buenos Aires - Almagro 460 (1427) Ciudad de Buenos Aires - Te. 4911-3030

Introducción: La intervención de distintas especialidades en el tratamiento del paciente oncológico se ha desarrollado en forma pareja a los avances en relación a la enfermedad. Los aportes de nuevas tecnologías han producido cambios en los conceptos de enfermedad crónica y enfermedad terminal generando en los pacientes, en su familia y en el equipo de salud, nuevas necesidades, verdaderos desafíos que requieren un abordaje integral. Por eso, la creación de una red de atención intrahospitalaria como herramienta de apoyo a los tratamientos del paciente oncológico logra que el tratamiento del cáncer pase de ser un proceso técnico, desarrollado prácticamente en su totalidad en dependencias hospitalarias a una experiencia de trabajo interdisciplinario con pacientes ambulatorios; la importancia de los equipos de salud para el tratamiento de los pacientes y sus familias ha sido destacado por la Ley de Salud 448 de la Ciudad de Buenos Aires.

Objetivos:

1. Mostrar el diseño de la red de atención oncológica aplicado en el Hospital Penna, destinada a mejorar la calidad de vida de los pacientes;
2. Evaluar los resultados de la atención en red intrahospitalaria de pacientes con cáncer de mama.

Material y método: El trabajo se realizó en el Servicio de Ginecología del Hospital Penna, Grupo de Trabajo de Oncología.

La red está compuesta por profesionales de distintos Servicios, compenetrados de las necesidades de la atención de pacientes con cáncer de mama. Entre ellos: gastroenterólogo, dermatólogo, odontólogo, kinesiólogo, asistente social, psicóloga

En el período comprendido entre el 1 de julio de 2005 y el 30 de junio de 2006, se atendieron 1852 pacientes. Según las necesidades de cada uno, fueron vistas por los profesionales integrantes de la red.

Resultados: la aceptación de los pacientes a recurrir a los integrantes de la red fue muy diversa. A Salud Mental concurren aproximadamente 720 pacientes (39%) del total. En cambio cuando debieron recurrir a los otros especialistas, el porcentaje de aceptación casi llegó al 100%.

La evaluación final permite afirmar una mejor calidad de vida de las pacientes con cáncer de mama desde la aplicación de esta metodología de trabajo.

Conclusiones: el cambio en la atención de pacientes oncológicos en los últimos años ha sido sorprendente. Dejaron de estar casi de lado en Servicios de Internación no específicos para pasar a sectores de la especialidad. Esto ha permitido un mejor abordaje sanitario, con positivos avances en la evolución. El aporte de una red integrada intrahospitalaria con profesionales concientizados y capacitados para la atención del paciente oncológico y con trastornos de sus respectivas especialidades ha resultado en una mejor calidad de vida para cada uno de ellos.

Palabras claves: oncología - interdisciplina - calidad de vida.

20

PSICOONCOLOGIA: PROCEDIMIENTOS DE ATENCIÓN DE PACIENTES EN LA CONSULTA TARDÍA

Buera Tesio, E.; Cattenazzi L.; Lopez, E.; Masjuan, G.; Vico, C.

Hospital General de Agudos "Dr. José María Penna" de la Ciudad de Buenos Aires - Almagro 460 (1427) Ciudad de Buenos Aires Te. 4911-3030/ 4911-3365

Introducción: Llama la atención la presentación a la consulta oncológica de pacientes con signos evidentes de cáncer de mama avanzado, sin que hayan intentado acceder a un Servicio de Salud para su atención. Representan un grupo que requiere un abordaje diferenciado tanto desde el punto de vista del oncólogo como del psicooncólogo.

Objetivos:

- I. Mostrar los resultados de la aplicación de un abordaje específico en un grupo de pacientes que ingresaron con cáncer de mama avanzado en el Servicio de Ginecología del Hospital Penna de la Ciudad de Buenos Aires.
- II. Brindar la atención necesaria para mejorar en lo posible su calidad de vida.
- III. Explorar las posibles razones por las cuales las pacientes demoraron su atención pese a la evidencia clara de patología.

Material y método: Se incluyen cinco pacientes con cáncer de mama en estadio III, con signos evidentes de patología



severa: mama de consistencia leñosa fijada a la pared torácica, cáncer ulcerado, linfedema de miembro superior entre otros que sin embargo pasaron largo tiempo sin consulta profesional.

A los efectos del cumplimiento del objetivo II, se buscó:

1°) acompañar y modular las reacciones psicoafectivas de las pacientes en relación al diagnóstico de cáncer de mama.

2°) programar una respuesta terapéutica en relación a la severidad de la sintomatología que presentan las pacientes.

3°) explorar el impacto que la enfermedad produjo en el grupo conviviente

En cuanto al objetivo III, se trató de determinar el estado de salud mental previo a la consulta, a través de entrevistas y seguimiento, incluso por llamado telefónico o citación por servicio social en caso de dificultades en la concurrencia de cada una.

Resultados: de las cinco pacientes, todas aceptaron la realización de primeras entrevistas; dos de ellas no aceptaron continuar con posterioridad tratamiento psicológico. Se pudo determinar que en las cinco pacientes había temor y rechazo al cuerpo y sus manifestaciones, provocando la negación de la signología evidente. Dos de ellas, registraban en su historia la negación y el recurso del secreto frente a sucesos vitales de una mujer como la maternidad, una presentaba antecedentes de abuso sexual. La modalidad de respuesta mediante el rechazo y la negación condicionaron la demora en la consulta. En contraste, el contexto acompañante, familia, laboral, amistades, las impulsaban a concurrir a la consulta y luego a continuar el tratamiento.

Conclusiones: la intervención psicooncologica muestra su eficacia en tanto las cinco pacientes iniciaron y continuaron el tratamiento oncológico, pese al rechazo de dos de ellas de continuar con acompañamiento psicológico.

Palabras claves: *Psiconcología - Consulta tardía*

ONCOLOGÍA CLÍNICA

21

RESPUESTA A LA QUIMIOTERAPIA ADYUVANTE Y EVOLUCION EN CANCER DE MAMA LOCOREGIONALMENTE AVANZADO

Santos, R.L.; Garbovesky, C; Lehmann, O; Batagelj, E; Locatti, M.E.; Kisman, R; Alvarez, A; Gonzalez Mezard.L.; Delia,R; Suino,C.

Hospital de Oncología María Curie, Hospital Militar Central. Buenos Aires. Argentina - risantos@telecentro.com.ar

Introducción y objetivos: La quimioterapia neoadyuvante (QN) seguida por tratamiento local es el standard de tratamiento del cáncer de mama locoregionalmente avanzado (CMLA). La misma permite evaluar in vivo la eficacia de la quimioterapia, posibilita una reducción del volumen tumoral

facilitando la cirugía conservadora y permite además el tratamiento temprano de las micrometástasis. En este trabajo se reporta la experiencia con quimioterapia neoadyuvante en CMLA y se analiza la significancia pronóstica de diferentes variables.

Material y métodos: Desde enero 1990 hasta diciembre 2000 fueron tratadas 244 pacientes portadoras de CMLA con QN conteniendo antraciclinas, efectuándose a posteriori cirugía radical o conservadora, radioterapia y quimioterapia y Tamoxifeno ambos con carácter adyuvante. Once de las pacientes tenían tumor con características inflamatorias. El test X2 (Chi cuadrado) fue usado para comparar tasas de respuesta, las curvas de sobrevida fueron estimadas con el método de Kaplan-Meier y el valor de los factores pronóstico fue examinado usando el log-rank test.

Resultados: 198 pacientes (83,2%) obtuvieron respuesta objetiva con QN, siendo clínicamente completa (RCc) en 45 pacientes (18,4%). La respuesta tuvo correlación con el volumen tumoral inicial. La mayoría de las pacientes efectuó mastectomía radical (73,1%), otras efectuaron cirugía conservadora (17,2%) y 23 pacientes recibieron solo radioterapia por ser el tumor irreseccable. Luego de la cirugía el 92,8% de las pacientes estaban libres de enfermedad, incluyendo a 31 de 40 pacientes que no respondieron a la quimioterapia inicial. Diecinueve de 215 resecciones (8,8%) no presentaban evidencia histológica de tumor residual (remisión completa patológica). Con un seguimiento promedio de 56 meses, el 19,4% de las pacientes presentaron recurrencia local y el 28,5% metástasis a distancia. La sobrevida libre de enfermedad a 5 años fue de 49%. La sobrevida libre de metástasis solo se correlacionó estadísticamente con la respuesta a la QN. Se constató una tendencia de mejor sobrevida en aquellos pacientes que completaron los 6 ciclos de tratamiento quimioterápico (3 neoadyuvantes y 3 adyuvantes).

Conclusión: La QN fue altamente eficaz en pacientes con CMLA, posibilitando el control del tumor primario y de los ganglios axilares en la mayoría de los pacientes. De todas las variables estudiadas, la respuesta inicial a la quimioterapia neoadyuvante fue la única que mostró relación estadísticamente significativa con el desarrollo de enfermedad a distancia (sobrevida libre de metástasis a 5 años). La reducción del número de ciclos de quimioterapia administrados tuvo impacto negativo en la sobrevida de los pacientes.

22

CARCINOMA DUCTAL IN SITU REVISIÓN DE 306 PACIENTES. NUESTRA EXPERIENCIA

Rafailovici L; Martinez A; Vazquez Balcarce V; Furia O; Chiozza J; Alva R; Donato H; Broda E; Cardillo C; Falomo S; Ledezma N; Picasso M; Filomia M L; Dosoretz B.



VIDT Centro Médico. Buenos Aires. Argentina.
FAX: 4825-0727
luisarafa@hotmail.com
ammartinez@intramed.net.ar

Introducción: El carcinoma ductal in situ de mama, representa actualmente el 15-20% de los cánceres mamarios y el 20-30% de los que se diagnostican por mamografía. El amplio uso del screening mamográfico aumentó la incidencia de CDIS, muchos son clínicamente ocultos y se detectan por las microcalcificaciones en las mamografías.

La cirugía conservadora (CC) seguida de radioterapia (RT) es actualmente una opción standard de tratamiento para la gran mayoría de las pacientes con CDIS.

Objetivo: El objetivo de nuestro trabajo es evaluar factores clínicos y patológicos de riesgo de recidiva en el volumen mamario en pacientes con diagnóstico de carcinoma ductal in situ (CDIS) tratadas con cirugía conservadora (CC) y radioterapia (RT) en nuestra institución.

Materiales y métodos: Entre 1999 y diciembre de 2004, 320 pacientes (ptes) con CDIS fueron tratadas con CC y RT.

Dosis de RT en volumen mamario: 45-50.4 Gy, más un refuerzo en el lecho tumoral (boost) de 16-20 Gy.

Todos los datos clínicos, patológicos y de evolución, incluyendo recurrencias homo y contralaterales fueron evaluados. Edad media: 54.96 años (+/- 10.63). Márgenes libres: (>= 2mm) 254 ptes (83.2%). Tamaño tumoral: < 2cm (82.7%). GN: I/II: 70.6%. Necrosis: 41.7%. Comedonecrosis: 23.8%. Tamoxifeno adyuvante: 56.4%

Resultados: A diciembre de 2004, 306 ptes fueron evaluables con un seguimiento medio de 38.68m (12-80m)

Recurrencias: 1) homolaterales: 8/306 ptes (2.61%) resultando en una tasa acumulada de recurrencia a 5 años del 4% en la mama homolateral; 5/8 ptes recurrieron como CDIS y 3/8 ptes como carcinoma invasor; 2) contralaterales: 2/306 ptes recurrieron como invasor a los 12 y 18m.

La edad, subtipo histológico y status del margen no se asociaron en forma significativa con el índice de recurrencias.

El 75% (6/8) de las pacientes que recurrieron tenían presencia de necrosis y el 50% (4/8) eran GN III. Remarcamos que solamente 1/8 ptes recibió adyuvancia con tamoxifeno.

Conclusiones: 1) Alto índice de control local en este cohorte de pacientes con un seguimiento medio de 38.6m (+/- 18.11). ¿Impacto del boost? En los trials Fase III del NSABP, EORTC y UK/ANZ no utilizaron boost.

2) Alto índice de necrosis y GN III en los pacientes que recidivaron, factores significativos de riesgo de recidiva en la literatura.

3) Bajo índice de recurrencias locales como Ca invasor (más bajo que en el NSABP-B17 y EORTC).

4) Si bien solamente 1/8 ptes que recurrieron recibió Tamoxifeno, mayor seguimiento se requiere.

5) Otros factores de riesgo como la edad, subtipo histológico y márgenes no fueron predictores de riesgo en este estudio.

Resultados: a largo plazo y con mayor número de pacien-

tes confirmarán el verdadero impacto de los factores de riesgo hallados en este estudio, así como otros tal cual surge de la literatura.

23

CARCINOMA PAPILAR INTRA-QUÍSTICO DE MAMA (CPIM): ANÁLISIS DE DOCE PACIENTES (pac.) ATENDIDOS EN UNA SOLA INSTITUCIÓN

Cassab L; Rolnik B; Morgenfeld E; Rivarola E; Gercovich N; Novelli J; Santillán D; Levit C; Gil Deza E; Gercovich FG;

Instituto Henry Moore (IHM), Buenos Aires, Argentina

Introducción: Las lesiones mamarias intraquísticas malignas son infrecuentes (0,5-2% de los cánceres de mama), correspondiendo en su gran mayoría a papilomas. Predominan en mujeres posmenopáusicas y tienen un crecimiento lento y poco agresivo.

Objetivos: Estimar, en forma retrospectiva, la prevalencia de pac. con CPIM atendidos en nuestra Institución, describiendo los hallazgos clínico-oncológicos, imagenología, tratamiento y evolución.

Material y métodos: Revisamos nuestra base de datos de pac. con carcinoma de mama identificando aquellos casos que cumplían con los criterios histológicos de CPIM de acuerdo a las recomendaciones de la Sociedad Argentina de Patología (revisión en nuestra Institución). Las historias clínicas e imágenes fueron analizadas y se presentan en el siguiente análisis.

Resultados:

Entre julio de 1998 y junio de 2006 fueron enroladas en forma prospectiva y asistidas en nuestra Institución desde el momento del diagnóstico 1.222 mujeres con diagnóstico de carcinomas de mama (88,87 % invasores y 11,13 % in situ). Doce (0,98%) eran CPIM, 4 de ellos (33,3%) con componente ductal invasor (CDIS), dos con componente extraquístico en tanto que los 6 restantes eran CPIM puros. Con una edad media fue de 65 años, la presentación clínica más habitual en nuestra serie de casos fue como nódulo palpable (n=7), una pac. consultó por derrame por el pezón, en tanto que los cuatro casos restantes fueron detectados en el screening mamográfico anual (asintomáticos). La distribución por estadios fue: 0 (n=8) y 1 (n=4). El tratamiento, en todos los casos, fue con cirugía conservadora, radioterapia y hormonoterapia con tamoxifeno (receptores positivos para estrógeno y progesterona en los doce casos). En 3/4 pac. con invasión se realizó cirugía de ganglio centinela (sin infiltración). Todas las pac. se encuentran en buen estado general y libres de enfermedad.

Conclusiones: En los últimos nueve años 12 pac. fueron atendidas en nuestra Institución con diagnóstico de carcinoma papilar intra-quístico de mama, representando casi el



1% del total de pacientes con cáncer de mama. La presentación clínica y su evolución son coincidentes con la literatura internacional (Solorzano CC et al, MDACC. Am J Surg 2002 Oct;184(4):364-8).

24

EVALUACIÓN DE LOS RESULTADOS FUNCIONALES DE LA CIRUGÍA ONCOLÓGICA DE TUMORES LOCALIZADOS EN ÁREAS ELOCUENTES CEREBRALES

Rabadán AT, Hernandez D, Maggiora P, Pietrani M, Seclen MF

Hospital Italiano de Buenos Aires *- Instituto de Investigaciones Médicas A. Lanari. UBA**

*Gascón 450 - 4959 0200. ** Combatientes de Malvinas 3150 - 4514 8701 alejandrabadan@speedy.com.ar

Introducción: Publicaciones recientes sobre tumores malignos de cerebro han demostrado el impacto que tiene la resección quirúrgica sobre el tiempo de supervivencia de los pacientes en el contexto de un plan de tratamiento oncológico multimodal. Pero cuando el tumor asienta en áreas elocuentes o paraelocuentes cerebrales, no existen estándares acerca de la conducta a seguir, y en consecuencia, son muchos los centros que en la actualidad descartan la posibilidad de exéresis de los tumores en áreas elocuentes por falta de evidencia adecuada.

Objetivo: Evaluar el estado neurológico funcional posoperatorio de los pacientes con tumores en áreas elocuentes o paraelocuentes cerebrales tratados con cirugía resectiva con el propósito de contribuir a definir criterios a la hora de la toma de decisiones.

Material y métodos: Se analizó retrospectivamente una cohorte de 46 casos de tumores malignos cerebrales, 31 tumores gliales y 15 metástasis, edad (mediana 55 años). El grado de elocuencia se determinó con la Clasificación de Sawaya (1998).

Todos los pacientes tuvieron RM cerebral con Gd en el preoperatorio; y en algunos se agregó RM funcional o tractografía. En el posoperatorio precoz se realizó RM cerebral con Gd para evaluar la resección.

El criterio de selección para cirugía fue el estado del paciente medido con score de Karnofsky (KPS) y riesgo anestésico (ASA). La técnica quirúrgica fue microcirugía y las cirugías se guiaron con neuronavegación o estereotaxia. Cuando se presumió tumor de bajo grado en áreas del lenguaje o en el área motora se agregaron monitoreos neurofisiológicos intraoperatorios (PEV o EcoG). Los resultados neurológicos funcionales postoperatorios se evaluaron con el KPS tomado a los 30 días postoperatorios.

Resultados: Preoperatoriamente los pacientes tuvieron KPS=> 60 y ASA=>3. La localización fue: 28 tumores en áreas elocuentes y 18 en paraelocuentes. La resección fue

total en 67.3 % (31 casos) y subtotal en 32.6% (15 casos). El hecho de que las cirugías fueron realizadas por un solo cirujano reduce la dispersión de variables técnicas.

A los 30 días posoperatorios se observó mejoría o estabilidad del KPS en el 93.4%. La caída del KPS de 20, 40 y 60 puntos ocurrió en 3 casos (6.5%) debido a complicaciones no relacionadas con la manipulación quirúrgica en áreas críticas (hematoma, infarto y meningitis).

Conclusiones: 1- La dificultad para la resección completa de un tumor cerebral localizado en áreas elocuentes o paraelocuentes depende de la variabilidad funcional de las áreas corticales y de las características tumorales como desplazamiento o infiltración con persistencia de tejido neuronal funcionante interpuesto, por lo que la planificación exige estudios de imágenes y funcionales.

2- La técnica microquirúrgica guiada por estereotaxia, neuronavegación y/o monitoreos neurofisiológicos ofrece un marco de protección adecuado para las áreas críticas.

3- Los resultados neurológicos funcionales postoperatorios de esta serie fueron muy buenos, de manera que respaldan a los criterios de selección utilizados.

4- En nuestra experiencia, la elocuencia cerebral no es una variable que se deba considerar en forma aislada para indicar o negar la posibilidad de tratamiento quirúrgico.

5- Estos resultados pueden contribuir con la construcción de la base de evidencia necesaria para establecer criterios de indicación quirúrgica en neurooncología. También podrán contribuir con futuros estudios sobre calidad de vida y costo-efectividad.

25

MESOTELIOMA PLEURAL MALIGNO

Nunell Marcelo*, Calabrese Bernadette*, Fernández Cristian*, Silvia Jovtis.

*Unidad Académica en Oncología (UBA). Servicio de Oncología CMPFA -Uspallata 3400-. - marnunell@yahoo.com.

Introducción: Neoplasia poco frecuente que deriva de líneas celulares de la pleura.

Predomina en el sexo masculino (5 veces) y aparece entre la 5ª y 7ª década de la vida, con una supervivencia media de 4-18 meses.

Se asocia con la exposición previa de asbestos (77%), con un intervalo de exposición/ aparición de 3 a 4 décadas; y con virus (SV 40), ambos cocarcinogénicos que se sinergizan.

Histopatológicamente se clasifican en epiteliales (50%), mixtos (34%) y sarcomatoides (34%).

Es un tumor de mal pronóstico, cuyo tratamiento de elección es la pleuroneumectomía. La radioterapia (RT) y la quimioterapia (QT) se indican con criterio paliativo.

Objetivos: Primarios: evaluar las técnicas de diagnóstico



anatomopatológico y la respuesta a los tratamientos efectuados. Secundarios: analizar las características epidemiológicas y clínicas

Pacientes y método: estudio retrospectivo sobre 9385 pacientes (ps) derivados al Servicio de Oncología del Hospital Churrucá entre 6/1966 y 6/2006, hallando 10 ps. con mesotelioma pleural.

Resultados: Edad promedio: 68 años (rango 49-80);

Exposición constatada al asbesto 2 ps.

Sexo: masculino (100%)

Motivo de consulta: disnea (90%), dolor (40%);

PS de 0-2 : 60 % de los ps.

El 80% de los ps. fueron diagnosticados a partir del año 2002.

La estirpe histológica más frecuente fue el epitelial (40 %); Al 60 % de los especímenes se les realizó como IHQ la calretina, wt-1 y ck 5/6.

Tratamientos efectuados:

- ningún ps recibió tratamiento quirúrgico con intento curativo (pleuroneumectomía),

- En 5 ps. se efectuó sellamiento pleural,

- Cinco ps. realizaron QT basada en Platino (2 o mas líneas en 30% ps),

- RT en 2 ps. (RT3D en 1 ps).

- Tres de 5 ps. progresaron intra-tratamiento a la primera línea de quimioterapia.

Conclusiones:

- Baja incidencia (0,1%).

- Mal pronóstico y escasa sobrevida.

- Nuevas técnicas de IHQ permiten una mayor certeza diagnóstica.

- Tres ps. permanecen vivos a 1, 5 y 9 meses de seguimiento.

Sobrevida media de los 7 ps. fallecidos (70%): 6 meses

Objetivos: Son tres: 1) Estimar cuali-cuantitativamente las discrepancias que ocurrieron en la revisión histológica y sus potenciales implicaciones terapéuticas en la toma de decisiones médicas; 2) Diseñar una clasificación práctica de las discrepancias entre patólogos (Journal of Clinical Oncology, 2005 ASCO Annual Meeting Proceedings. Vol 23, No. 16S, Part I of II (June 1 Supplement), 2005: 6077); y 3) Validar prospectivamente la clasificación diseñada.

Material y métodos: Se analizaron dos cohortes de pacientes: A) Cohorte retrospectiva (junio de 1997 a diciembre 2003): se analizó el nivel de acuerdo entre el patólogo externo (P1), el patólogo interno (P2) y un patólogo especializado en cáncer mamario consultor de nuestra Institución (P3). B) Cohorte prospectiva: en este segundo período se registraron y analizaron empleando la clasificación ya citada todos los pac. enrolados, categorizando las discrepancias surgidas entre P1 y P2.

Diagnóstico histológico "(DDH) incluye cuatro categorías:

DDH LEVEL	Discrepancia en
I	Naturaleza del tumor (benigno vs maligno)
II	Nivel de infiltración (in situ versus infiltrante)
III	Tipo histológico (lobulillar vs ductal)
IV	Sub-tipo histológico
0	Sin discrepancia (acuerdo total entre los patólogos)

Resultados:

DDH	Cohorte RETROSPECTIVA (n=637)		Cohorte PROSPECTIVA (n=539)		TOTAL (n=1.176)	
	N	%	n	%	n	%
0	365	57,30	422	78,29	787	66,92
1	9	1,41	14	2,60	23	1,96
2	23	3,61	9	1,67	32	2,72
3	45	7,06	39	7,24	84	7,14
4	195	30,62	55	10,20	250	21,26

Conclusiones: La política de calidad implementada en nuestra Institución ha demostrado que en una de cada veinte revisiones se detecta una discrepancia severa (tipo I o II). Validada la clasificación en forma prospectiva, no se observaron diferencias estadísticamente significativas en las discrepancias tipo I, II y III, en tanto que el desacuerdo de tipo IV (sub-tipo histológico) podría corresponder a la intervención de un experto en patología mamaria. Se debería normatizar la revisión histopatológica.

26

MIL CIENTO SETENTA Y SEIS REVISIONES HISTOLÓGICAS EN ADENOCARCINOMA DE MAMA. DESACUERDOS ENTRE PATÓLOGOS

Gil Deza E; Japaze H; García Gerardi C; Gercovich N; Emina J; Díaz C; Abal M; Novelli J; Morgenfeld E; Rivalola E; Gercovich FG;

Instituto Henry Moore (IHM), Buenos Aires, y Facultad de Medicina (U.N.T.), Argentina

Introducción: La anatomía patológica cumple un rol central en la manejo del cáncer, puesto que un tratamiento adecuado comienza con un diagnóstico correcto. El cáncer de mama es uno de los más prevalentes, por lo que errores en su diagnóstico y/o tipificación conlleva un alto impacto personal y poblacional. Dado este motivo, realizamos el presente análisis.



27

MÚLTIPLES CÁNCERES (MC) EN ADULTOS: REPORTE DE 200 PACIENTES (PAC.) ASISTIDOS EN UNA SOLA INSTITUCIÓN

Morgenfeld E; Ares S; Polo, S; Ezcurdia, L; Musini S; Carnaval S; Rivarola E; Tognelli, F; Calarame JC; Gil Deza E; Gercovich FG;

Instituto Henry Moore (IHM), Buenos Aires, Argentina

Introducción: Los pac. con más de un cáncer presentan un desafío cada vez más frecuente para la práctica oncológica. El presente estudio se ha diseñado con el objetivo de estimar, en forma retrospectiva, la prevalencia de pac. con MC atendidos en nuestra Institución, describiendo los principales hallazgos clínico-oncológicos.

Material y métodos: Revisamos nuestra base de datos de pac. oncológicos, desde 1997 hasta la fecha, identificando aquellos que cumplían con el criterio de inclusión: al menos dos ca. primarios. Fueron categorizados como "sincrónicos" (el segundo diagnóstico ocurrido dentro de los primeros seis meses del primero) y "metacrónicos" (pasado este período de tiempo). Los pac. con ca. de piel diferente al melanoma fueron excluidos.

Resultados: En 9.500 historias clínicas revisadas se detectaron 200 pac. (2.11%) que cumplían con los criterios de inclusión (M:80; F:120) en el período mencionado (diez años). La distribución entre sincrónicos (n=28) y metacrónicos (n=172) fue 14 y 86%, respectivamente. Diecisiete (8,5%) y 2 (1%) pac. presentaban tres y cuatro ca. respectivamente. La edad media al momento del primer, segundo y tercer diagnóstico fue 58,6, 59, y 66,6 años de edad, respectivamente.

En 140 pac. (70%) el diagnóstico del segundo ca. fue sospechado por hallazgos clínicos, mientras que los restantes casos obedecieron a causas indeterminadas (n=13, 6,5%), o a exámenes de screening en pac.asintomáticos (n=47, 23,5%).

Segundo y tercer diagnóstico de ca., con relación al prima-

PRIMER CÁNCER (n/%)	SEGUNDO CÁNCER (n)	TERCER CÁNCER (n)
Mama (66/33)	Mama (22)	Mama (4) Colon; Mieloma (1)
	Ovario (9)	
	Colon (7)	Parótida (1)
	Melanoma (6); Útero (4)	
Próstata (26/13)	Pulmón; Cervix; Estómago (3)	Mama (1) Estómago (1)
	Pulmón (7)	
	Colon (3)	
	Melanoma; Mieloma; Vejiga; Partes blandas (2)	
Colon (24/12)	Mama (7)	Estómago (1)
	Linfoma; Próstata (3)	
Pulmón (15/7,5)	Estómago; Colon (2)	Estómago (1)
	Próstata (4)	
	Mama; Riñón (2)	

rio más frecuente:

La combinación más frecuente fue "mama-mama" (n=22), seguida por "mama-colon" (n=14). Un total de 77 pac. (33,5%) presentaba historia familiar de enfermedad oncológica. Con una mediana de seguimiento de 19,12 meses desde el segundo diagnóstico, 139 pac. (69,5%) continúan vivos.

Conclusiones: En los últimos diez años 200 pac. han desarrollado más de un ca., siendo mama, próstata, colon y pulmón los sitios más frecuentes -ya sea al primer o ulterior diagnóstico-, y las asociaciones de mama -como cáncer primario- con mama, colon y ovario -como secundarios- las prevalentes. El denominado "efecto de screening" tuvo bajo impacto en nuestra población.

28

OSTEOSARCOMA. EXPERIENCIA CON CISPLATINO Y DOXORRUBICINA EN UNA INSTITUCION PEDIATRICA

Streitenberger, P; Garcia Lombardi, M; Rey, G;

Hospital de Niños Ricardo Gutierrez. Buenos Aires
oncosolo@fibertel.com.ar

Introducción: El uso de quimioterapia pre-quirúrgica ha demostrado un beneficio directo y significativo en pacientes con osteosarcoma. Además de tratar precozmente las micrometástasis, hay una virtual e inmediata paliación de los síntomas. En la mayoría de los pacientes el osteosarcoma involucra huesos elegibles para cirugía de salvataje, logrando la quimioterapia una disminución de tamaño y delimitación del tumor que facilita dicho procedimiento

Objetivo: Presentar la experiencia del Hospital empleando la combinación de cisplatino y doxorubicina como tratamiento pre y pos quirúrgico.

Material y métodos: Desde noviembre de 1997 a diciembre del 2005 ingresaron al Servicio 32 pacientes (pts) con diagnóstico de osteosarcoma.

Todos ellos realizaron entre 1 y 3 ciclos de quimioterapia pre-quirúrgica con cisplatino 100 mg/m²/día (día 1) y doxorubicina 25/m²/día (día 1 a 3) con o sin G-SFC a 5mcr/m²/día por 10 días, cada 15 a 21 días; y luego de la cirugía, hasta completar un total de 6 ciclos. El análisis estadístico de los datos se efectuó con el programa Epi-Info 2000.

Resultados: De los 32 pacientes ingresados, 27 fueron localizados y 5 metastásicos en pulmón. De los 27 pacientes localizados, en 5 se cambió de protocolo por toxicidad, 2 cambiaron por progresión de enfermedad y 2 se perdieron de seguimiento. Evaluables: 18 pacientes (pts). La edad mediana fue 13 años (rango: 5-17). Sexo masculino: 10 pts. Localización: Fémur distal 12 pts. Tibia proximal: 5 pts. Otras: 1 pts. La histología fue Central Convencional en 16 pts. Cirugía: Reemplazo protésico: 12 pts. Amputación: 6



pts. Los pacientes con enfermedad localizada presentaron una Sobrevida Libre de Enfermedad (SLE) de 61,1% y una Sobrevida Global (SG) de 66,6% con una media de seguimiento de 42 meses (rango 3-96). La sobrevida de los pts metastásicos fue de 0%.

Conclusión: Si bien el número de pacientes evaluables es bajo, los resultados obtenidos han demostrado que el uso de cisplatino y doxorubicina para los osteosarcomas localizados ha sido un tratamiento eficaz. Estudios multicéntricos deberían realizarse para evaluar respuesta en los metastásicos.

29

TUMORES DE OIDO - REVISIÓN DE NUESTRA EXPERIENCIA

Palazzo Felipe; Brandan Hugo; Palazzo Jorge; Orrego Aldo; Medina Luisa.

Hospital Angel Cruz Padilla y Centro de Atención Integral del Paciente Oncológico (CAIPO). Provincia. de Tucumán - Argentina

Los tumores de conducto auditivo son patologías muy poco frecuentes. Se trabajó sobre la experiencia con pacientes con esta patología en estas instituciones durante los años 2004 al 2006.-

Se recopilaron 4 pacientes siendo el rango de edad entre los 40 a 75 años; con prevalencia del 75 % de varones y sólo una mujer. El tipo histológico más frecuente en nuestro grupo fue carcinoma epidermoide con el 100 % de los casos. Los síntomas principales de consulta fueron dolor (otalgia) y la otorrea; también con menos prevalencia la disminución de la audición como primeros síntomas en la consulta. Los tratamientos utilizados fueron la combinación de cirugía, quimioterapia y radioterapia. Solo dos casos fueron estadios tempranos mientras que los otros dos fueron locoregionalmente avanzados. Ninguno se presentó con metástasis. Se revisará la bibliografía.

30

COMPROMISO PULMONAR EN LA HISTIOCIDIOSIS DE LANGERHANS. EXPERIENCIA DEL SERVICIO DE ONCOLOGÍA DEL HOSPITAL DE NIÑOS RICARDO GUTIERREZ

Rey, G; Garcia Lombardi, M; Streitenberger, P.

luperey@telecentro.com.ar

Introducción: La Histiocitosis de Langerhans (HCL) es un proceso proliferativo caracterizado por la acumulación de células dendríticas en varios tejidos y órganos. No está determinado si se trata de una neoplasia o desorden inmunológico. La enfermedad tiene curso clínico variable, desde la regresión espontánea, pasando por sucesivas reactivaciones y cronicidad hasta una evolución progresiva y fatal. Puede afectar distintos sitios y se la categoriza como unisistémica o multisistémica si afecta mas de un sitio u órgano. El compromiso de médula ósea, hígado, bazo y/o pulmón puede afectar adversamente el pronóstico.

Objetivo: Evaluar la evolución clínica asociada al compromiso pulmonar.

Material y métodos: Se evaluaron las historias clínicas de los pacientes ingresados desde enero 87 a marzo 06 con diagnóstico confirmado de HCL. Se analizaron los informes radiológicos y tomográficos de los pacientes y la biopsia pulmonar si estaba realizada. Se categorizaron los pacientes en unisistémicos y multisistémicos y se evaluó la sobrevida global de los pacientes relacionándola con los sitios de compromiso.

Resultados: Ingresaron a la Unidad Oncología del Hospital de Niños Ricardo Gutierrez 117 pacientes con HCL, de los cuales 20 presentaron enfermedad pulmonar vinculada a la enfermedad. Edad mediana: 14 meses (rango 4 - 192 meses). Sexo: 11 varones y 9 mujeres. Dos pacientes presentaron compromiso pulmonar aislado y 18 compromiso pulmonar asociado a otros sitios. Diez tenían afectación de pulmón, hígado, médula ósea y bazo y 8: pulmón, hueso, piel y ganglios. 4 pacientes eran asintomáticos y 16 tenían síntomas (16/16 presentaban tos, taquipnea y requerimiento de oxígeno, 2/16 presentaban dolor torácico por neumotórax). En 20/20 pacientes evidenciaron compromiso radiológico de la enfermedad como infiltrado intersticial y/o bullas. En 9/20 la Rx fue el único método diagnóstico, 11/20 tenían TAC patológica. Se realizó biopsia pulmonar en 4 pacientes, en 2 por ser la única localización de la enfermedad. Todos los pacientes recibieron distintos tipos de tratamiento con corticoides y/o quimioterapia; dos efectuaron cirugía por presentar neumotórax. 12/20 pacientes sobreviven (2,7,10,18,18,25,33,34,36,44,72 y 168 meses desde el diagnóstico), 9/12 con compromiso de pulmón, piel, ganglio y hueso y 3/12 con pulmón, hígado, médula ósea y bazo. 7 pacientes fallecieron por progresión de enfermedad con compromiso hepático, esplénico y de médula ósea. Un paciente perdido en el seguimiento.

Conclusiones: El compromiso pulmonar en niños suele estar asociado a afectación de otros órganos. La afectación pulmonar asociada a piel, ganglio y hueso tiene mejor pronóstico. La asociada a médula ósea, hígado y bazo tiene peor pronóstico y se vincula a disfunción de órgano. El compromiso pulmonar en si mismo no implica mal pronóstico.



31

QUIMIOTERAPIA (QT) DE SEGUNDA LÍNEA CON OXALIPLATINO, 5FU Y LEUCOVORINA (LV) EN UN PACIENTE CON CÁNCER DE AMPOLLA DE VATER AVANZADO PRETRATADO CON GEMCITABINA

Polo S., Deluca E., Montanelli M., Eufemio G.,

Sanatorio Azul, Azul, Argentina.

Introducción: El cáncer de páncreas y vías biliares es un grupo de tumores con escasa respuesta a la QT. En la actualidad se presentan ptes que habiendo recibido una 1° línea de gemcitabina, mantienen PS 0, 1 o 2 y son pasibles de recibir una 2° línea terapéutica a la progresión. Sin embargo no contamos con alternativas de tratamiento estándar.

Materiales y métodos: Paciente (pte) de 54 años de edad, sexo femenino, con diagnóstico de adenocarcinoma de ampolla de Vater, operada en diciembre del 2004, presenta progresión de enfermedad con metástasis hepáticas múltiples en agosto del 2005, recibe QT de 1° línea con gemcitabina 1 gr/m² días 1-8-15 cada 4 semanas por 6 ciclos con enfermedad estable. Luego del 6° ciclo, presenta progresión de enfermedad a nivel hepático por TAC de abdomen, elevación de CA 19-9 y dolor en hipocondrio derecho.

Basados en el trabajo de fase II de Tsavaris y col. que obtuvieron 23,3% de RP, se le indicó oxaliplatino días 1 y 15, 5FU y LV días 1 - 8 y 15 cada 4 semanas.

La pte presentó remisión del dolor luego del 1° ciclo sin requerir analgésicos, descenso de CA 19-9 a 1/3 el valor de inicio y respuesta completa por TAC de abdomen luego del 3° ciclo. Actualmente la pte se encuentra asintomática y continúa con el mismo tratamiento.

Conclusiones: El esquema de QT con oxaliplatino, 5FU y LV es una alternativa de tratamiento factible, bien tolerado y con respuestas apreciables, en pacientes con cáncer de páncreas y vías biliares, con buen PS, progresados a gemcitabina.

Son necesarios nuevos estudios que confirmen estos resultados

32

INTERESANTE ESTUDIO DEL PORCENTAJE DE LINFOCITOS EN LA EVOLUCION DE PACIENTES ONCOLÓGICOS

Rosa W. de Levin.

Fundación Oncológica Encuentro

Introducción: El seguimiento de los pacientes a posteriori

de los tratamientos quirúrgicos, radiantes y quimioterápicos depende de la ubicación del tumor primitivo. Además de los estudios específicos: marcadores tumorales, control por imágenes y estado clínico, hemos observado en seguimientos de 30 años la importancia del estudio en los hemogramas del porcentaje de linfocitos como un posible marcador de la evolución de la enfermedad. Su porcentaje cuando es elevado revela buenas condiciones humorales e inmunitarias del paciente tanto en formas tempranas como en estadios avanzados y buena respuesta a los tratamientos específicos.

Para ello presentamos veinte pacientes seguidos durante 5 a 30 años y a quienes se le ha efectuado hemogramas periódicos.

Materiales y métodos: Se estudian 20 pacientes de los cuales 10 son de cáncer de mama, dos de ovario, dos de melanoma, dos de cáncer de colon, dos de testículo y uno de cáncer renal. Durante un período de 5 a 30 años. Estos pacientes recibieron los tratamientos standard para su estadio y su seguimiento. Las determinaciones de leucocitos se hicieron en los primeros años con un intervalo de tres y cuatro meses y a partir de los diez años una vez por año. Una sola determinación no es válida si no es realizada en forma secuencial.

Resultados: El promedio de los recuentos de linfocitos en cada uno de los pacientes fue de 27% a 44% y solo disminuyó levemente durante el tratamiento radiante o quimioterápico, que se recuperó en dos a tres meses. Los pacientes presentaron estadios tempranos de la enfermedad, excepto los de testículo y ovario que ya tenían metástasis. En cambio cuando los paciente presenta un recuento de linfocitos de 15 a 22% es signo de mal pronóstico y evolución.

Conclusiones: 1. Se presentan veinte pacientes con diferentes localizaciones y remisiones de 5 a 30 años y el término medio de los linfocitos a lo largo de su evolución fue de 27% a 44%.

2. En el transcurso del tratamiento de un cáncer avanzado se observaron en la etapa de la evolución final valores de 15% a 20%.

3. Estas observaciones revelan que se debe considerar el porcentaje de linfocitos como marcador de la evolución.

4. Se plantea la necesidad de profundizar la biología y la funcionalidad de los linfocitos en diferentes etapas de la neoplasia, ya que su estímulo podría ser parte del complejo tratamiento del cáncer.

33

FACTORES PREDICTIVOS DE METÁSTASIS LINFÁTICA AXILAR EN CARCINOMAS MAMARIOS MENORES O IGUAL A 2 CM DE DIÁMETRO

**Lopez M., **Novelli J.E.. I*

II Cátedra de Ginecología . UBA



Objetivo: El objetivo de este estudio fue determinar los factores predictivos clínicos patológicos de metástasis axilares en mujeres con carcinomas de mama (CM) iguales o menores a 2 cm para así identificar a un subgrupo de pacientes con menor riesgo de presentar compromiso axilar

Material y métodos: Fueron seleccionadas en forma retrospectiva 502 pacientes con el diagnóstico de CM pT1, a quienes se realizó tumorectomía y linfadenectomía axilar con una resección media de 15.6 ganglios. No fueron incluidas pacientes con investigación del ganglio centinela.

Los tumores mamarios fueron clasificados de acuerdo al TNM del Comité Americano de Cáncer. El gradiente del tumor fue clasificado de acuerdo al sistema de Bloom y Richardson, mientras que los tipos histológicos fueron divididos en ductales y no ductales. Fueron correlacionadas con la presencia de metástasis ganglionar axilar las siguientes variables clínico-patológicas: Presentación clínica (palpabilidad vs no palpabilidad), diámetro tumoral, grado de diferenciación (G), invasión linfovascular (IL) y receptores hormonales.

Resultados: Edad media 63 años. De las 502 pacientes, 43 se estadificaron en T1a (8.6%), 141 T1b (28.1%) y 318 T1c (63.3%). El tipo histológico ductal fue el hallazgo histológico más común (83% de los casos) Presentaron compromiso ganglionar axilar 134 casos (26.7%). Los factores predictivos estadísticamente asociados con axila positiva fueron el tamaño tumoral (T1c>T1b>T1a), palpabilidad tumoral (palpables vs. no palpables), Grado de diferenciación (G3>G1), IL (presencia de IL vs. no IL) y RE (negativos vs. positivos).

Comentarios: Debemos considerar más de un factor predictivo de compromiso axilar en este grupo de tumores pT1, No realizar linfadenectomía en las lesiones de pequeño tamaño es en nuestro medio cada vez más frecuente, pero se debería considerar el riesgo de dejar enfermedad a nivel axilar, principalmente en los T1c.

Aceptar como "gold standard" un ganglio centinela negativo, según nuestros resultados, podría considerarse en pT1a, con ciertas reservas en pT1b-c, al evaluar otros factores predictivos.

el período comprendido entre enero de 1994 y diciembre del 2004. Se diagnosticaron 41 neoplasias intraepiteliales grado (VIN 56.25%) y 32 neoplasias invasoras (43.8%). No fueron incluidas 9/41 VIN (3 por haber sido diagnosticado en otro establecimiento, 1 por falta de seguimiento y 5 por VIN de bajo grado). Fueron evaluadas variables clínico-patológicas y terapéutica en todos los casos.

Resultados: La edad media de los VIN fue de 58.6 años (mínima 28-máxima 85), siendo la edad media de 68.6 años para las neoplasias vulvares invasoras (mínima 28 - máxima 92). El síntoma más común fue el prurito vulvar crónico (77%). Los tumores invasores se localizaron en 22/32 casos (68.8%) en los labios mayores y menores, presentándose clínicamente en el 62,5% como tumor, en el 18.8% en forma multicéntrica y en el 9.7% asociado con infección por papiloma virus humano (HPV). El VIN de alto grado se asoció a HPV en el 39.3% de los casos.

Histológicamente los tumores invasores se clasificaron en carcinomas escamosos 25 casos (78.1%), 4 (12.5%) melanoma invasor, 2 (6,3%) carcinomas verrugoso y 1 caso (3.1%) carcinoma espinocelular. LOS VIN fueron todos de estirpe escamosa.

La distribución por estadios fue la siguiente: 32 casos (50.7%) Estadio 0, 11 (34.35%) Estadio I, 5 (15.6%) E II y 9 (28.1%) E III. No fueron estadificados 3 casos (1 caso espinocelular y 2 casos verrugoso). Los melanomas fueron estadificados de acuerdo al grado de infiltración de Breslow.

28/32 casos de VIN, fueron tratados: 25 casos con vulvectomía radical modifica (VRM - 89.3%), 2 con vulvectomía simple (7.1%) y 1 caso con tratamiento radiante (3.6%). De los 27 casos con vulvectomía por VIN de alto grado, 4 (14.8%) informaron carcinoma escamoso con invasión mínima.

Trenta y dos casos con tumores invasores: 8 (25.8%) fueron sometidas a VRM, 16 (51.6%) vulvectomía radical y en 3 (9.7%) quimioterapia y radioterapia concurrente (QT/RT). En 2 casos se negaron al tratamiento y 2 fallecieron (1 bajo terapia (QT/RT) y otra sin inicio del mismo). 1/32 casos no volvió a la consulta para su tratamiento. Se diagnosticaron 8 recurrencias (6 de origen escamoso y 2 no escamoso). Se hallan vivas 13/31 (41.9%) pacientes y 18 fallecieron (58%), el 50% por enfermedad metastásica y el resto, por otras causas de origen no tumoral.

Conclusiones: De acuerdo a nuestros resultados observamos que las pacientes con VIN fueron 9.5 años más jóvenes que las pacientes con lesiones vulvares invasoras.

El tratamiento del VIN es esencialmente quirúrgico. Frente a lesiones unifocales y en pacientes jóvenes la resección local con margen de tejido sano es un tratamiento suficiente. En las lesiones multifocales o extensas se efectuará una hemivulvectomía o vulvectomía simple, técnica que nos permitió ser, no sólo curativos sino también diagnóstico, ya que por medio de la misma se halló invasión oculta en el 14.8% de los casos.

El tratamiento quirúrgico es el "gold estándar" para los tumores invasores que no comprometen órganos vecinos, ya que para aquellos con el diagnóstico primario en estadios localmente avanzados se incluirán en esquemas terapéuticos bajo investigación clínica.

34

TUMORES MALIGNOS DE LA VULVA. NUESTRA EXPERIENCIA

*Lopez M., **Novelli J.E.

III Cátedra de Ginecología . UBA

*Jefe de Trabajos Prácticos de la III Cátedra de Ginecología - UBA

**Profesor Titular de la III Cátedra de Ginecología -UBA

Objetivo: Analizar las características clínico-patológicas y terapéuticas de los tumores malignos de la vulva.

Material y métodos: Fueron seleccionadas en forma retrospectiva 73 mujeres con el diagnóstico de carcinoma vulvar en