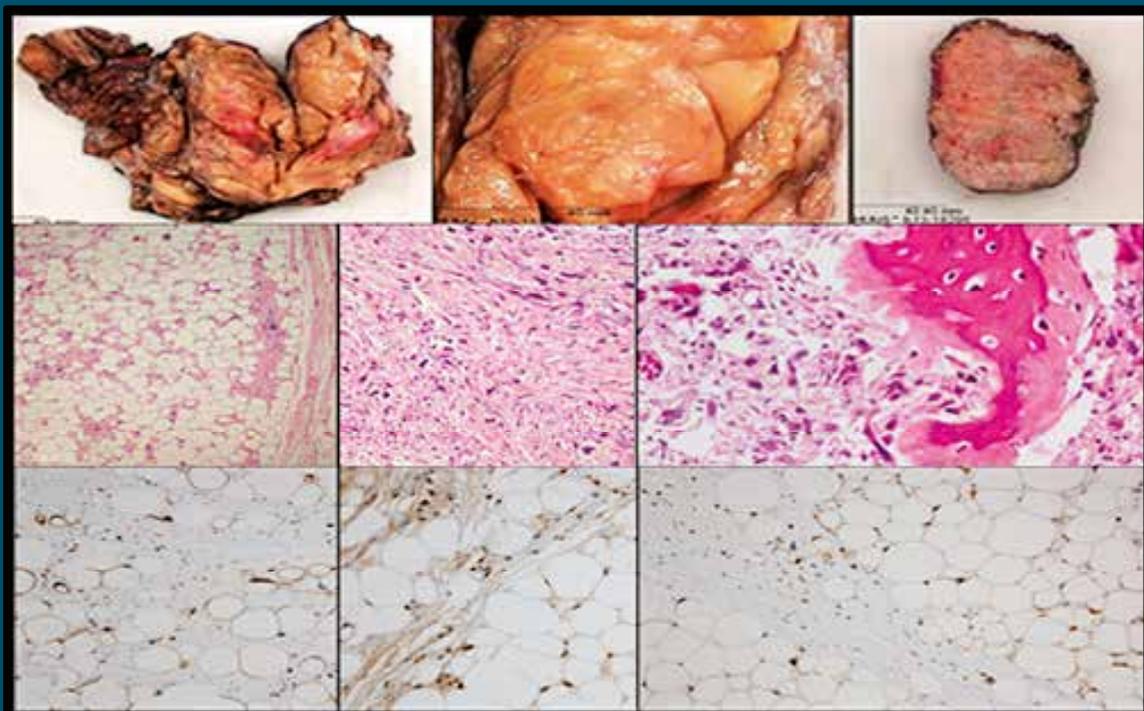


Carcinos

Καρκίνος

Revista de Investigación Oncológica



Volumen 4 Número 1 Junio 2014

Carcinos

Καρκίνος

Director

Dr. Alfredo Aguilar Cartagena

Editor General

Dr. Henry Gómez Moreno

Co-editor General

Blgo. Joseph Pinto Oblitas

Editor Científico

Dr. Carlos Vallejos Sologuren

Editor de Estilo

Blga. Priscila Valdiviezo Samaniego

Comité Editor

Dr. Franco Doimi García
Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas.

Mg. Claudio Flores Flores
Universidad Nacional Mayor de San Marcos.

Dr. Ricardo Fujita Alarcón
Universidad San Martín de Porres.

Dr. Luis Mas López
Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas.

Dr. Carlos Morante Deza
Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas.

Dr. Alfredo Moscol Ledesma
Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas.

Dr. Luis Pinillos Ashton
Radioncología.

Dr. Ebert Poquioma Rojas
Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas.

Dr. Fernando Suazo Casanova
Oncosalud—AUNA.

Dr. José Sullón Olaya
Oncosalud—AUNA.

Dr. Carlos Vigil Rojas
Oncosalud—AUNA.

Dr. Antonio Wachtel Aptowitzer
Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas.

Dr. Mayer Zaharia
Radioncología

Declaración:

Los artículos publicados en *Carcinos* son de naturaleza académica y son seleccionados por un Comité Editorial independiente.

Oncosalud no se hace responsable por las opiniones vertidas por los autores en los artículos publicados.

Cualquier publicación del contenido presentado en esta revista queda autorizada siempre y cuando se cite la fuente de origen.

Carcinos

Revista de Investigación Oncológica

Número 1, Volumen 4, Junio 2014

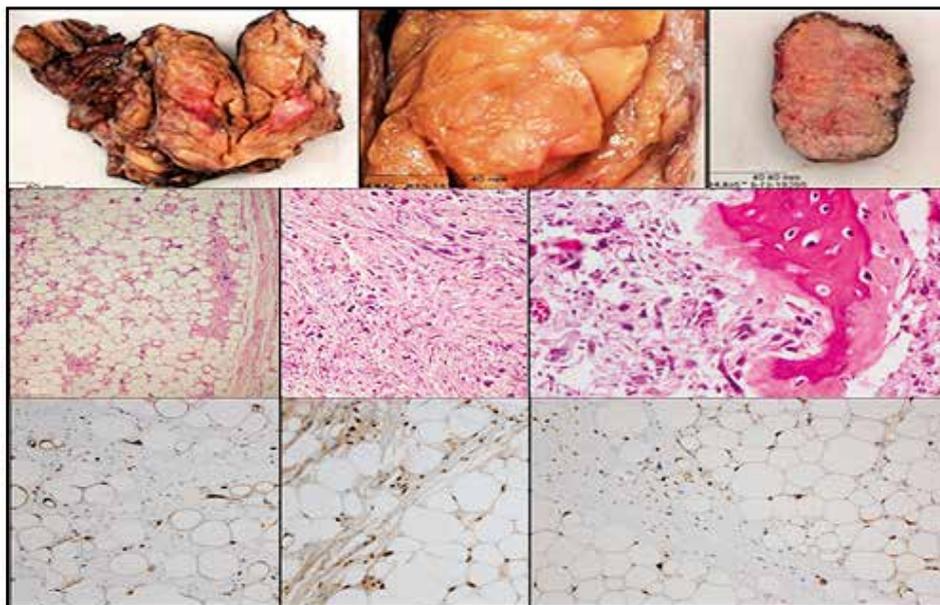


Imagen de la portada: Arriba: Pieza de exéresis de tumor retroperitoneal y acercamiento al tejido adiposo. Medio: liposarcoma bien diferenciado/tumor lipomatoso atípico, liposarcoma dediferenciado, zonas de diferenciación heteróloga osteosarcoma-like. Abajo: S100 (+), MDM2 (+) y CDK4 (+) en las áreas de liposarcoma bien diferenciado (Ver artículo de *Orbegoso C*).

Carcinos

ISSN 2222-5730

Depósito legal en la Biblioteca Nacional del Perú N°2011-08362

Carcinos es una publicación semestral de la Dirección Científica y Académica de Oncosalud

Dirección:

Av. Guardia Civil 571, San Borja

Lima 41— Perú

Teléfono: 511 5137900 Anexo 2231

Fax: ++511 224 2483

Email: carcinos@oncosalud.com.pe

Tiraje: 1000 ejemplares

Impreso en Industria Gráfica Cimagraf S.A.C.

www.cimagraf.com.pe

Julio 2014

oncosalud
auna

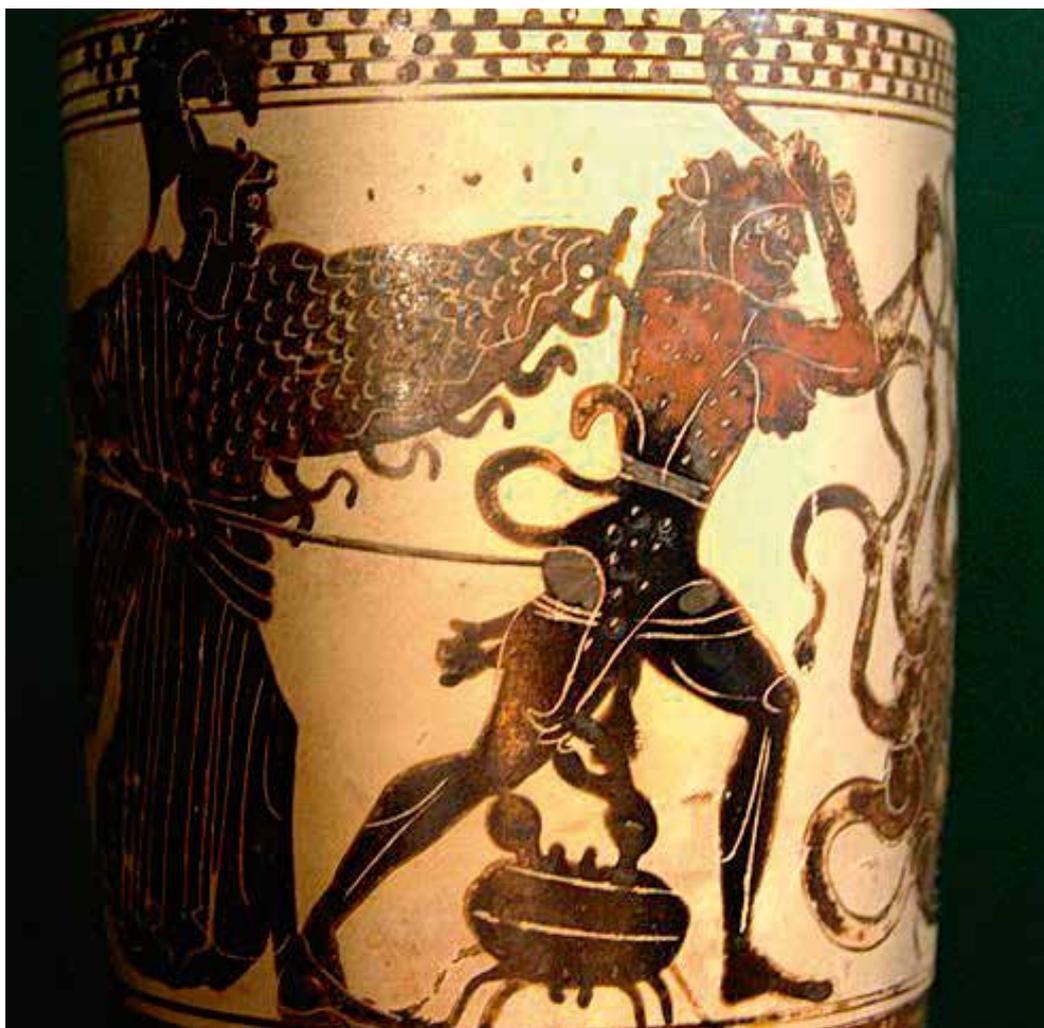


Figura: Carcinios atacando a Heracles. Detalle en lecito ático. Museo de Louvre.

Contenido

Editorial

Páginas

Aguilar A. ASCO: 50 años liderando la investigación en cáncer. Destacada participación peruana en el 2014.....01

Artículos Originales

López L, et al. Respuesta al tratamiento de segunda línea, con paclitaxel, ifosfamida y cisplatino (TIP), en pacientes con tumor de células germinales primario de testículo en el INEN entre los años 2006-2010.....03

Dionicio C. Bioética y Paciente Terminal: Actitud del Médico Oncólogo.....12

Aguilar A. Percepción de los Oncólogos Investigadores frente a los Dilemas Éticos en Ensayos Clínicos Multicéntricos en el Perú.....19

Reportes de casos

Luyo G, et al. ¿Es necesaria la Radioterapia en pacientes con Cáncer de Mama Localmente Avanzado con respuesta patológica completa posterior a la Quimioterapia Neoadyuvante?.....25

Orbegoso C, et al. Sarcoma retroperitoneal, enfoque diagnóstico y manejo multidisciplinar, a propósito de un caso.....29

Temas de Revisión

Salas J. Consideraciones generales en el manejo del cáncer de próstata resistente a la castración (CPRC).....37

ASCO: 50 AÑOS LIDERANDO LA INVESTIGACIÓN EN CÁNCER. DESTACADA PARTICIPACIÓN PERUANA EN EL 2014

Dr. Alfredo Aguilar Cartagena
Director de la revista *Carcinos*

Sin duda alguna, la Sociedad Americana de Oncología Clínica es el mayor referente de la historia del cáncer por haber estado siempre a la vanguardia de la investigación en el mundo. Basta reparar en los anualmente, cada vez más concurridos congresos (más de 30 mil participantes) provenientes de todo el globo terráqueo, para terminar aceptando su indiscutible rol en la cultura de la investigación en cáncer, trasladándola hacia el trabajo multidisciplinario e integrado focalizado en el paciente.

En el mes de junio, en Chicago se desarrolló el evento en el que se anunciaron avances muy significativos sobre neoplasias hasta hace poco consideradas "huérfanas" (por la escasez de alternativas efectivas para su tratamiento).

Este año el evento fue denominado "*Ciencia y Sociedad: Los próximos 50 años*" y en su sesión inaugural dedicada a informar sobre el estado actual del cáncer en los Estados Unidos se resaltó el creciente costo del tratamiento del cáncer y la escasa accesibilidad. Pero más que eso, la inmunoterapia quedó plenamente establecida como una medida viable y eficaz para tratar el cáncer, a diferencia de lo que ocurría medio siglo atrás cuando la idea de utilizar el sistema inmunológico del propio cuerpo humano para luchar contra la enfermedad estaba muy lejos de la realidad. Así también, vemos que tratamientos que han extendido la supervivencia en cánceres agresivos demuestran una creciente esperanza para los pacientes con cáncer.

Entre los temas que más interés concitaron podríamos citar:

Un abstract presentado por el Dr. Christopher Sweeney del *Dana-Farber Institute*² en el tratamiento adyuvante del cáncer de próstata metastásico de novo, utilizando docetaxel en combinación con la terapia deprivativa androgénica demostró resultados significativamente mejores que con docetaxel como agente único. Aunque todavía

son resultados preliminares, los autores ya sugieren que los neurólogos y oncólogos médicos pueden ir avizorando un enfoque multidisciplinario para el cáncer de próstata.

En cuanto al cáncer de próstata resistente a la castración, los dos medicamentos nuevos -abiraterona y emzalutamida- volvieron a ser foco de mucha atención este año, pero ambos para ser finalmente recomendados como tratamientos de primera línea pues al parecer ninguno es preferible en segunda línea. Un estudio combinado de abiraterona más emzalutamida del Profesor Eleni Efsthathiou del *MD Anderson Cancer Center*³ en pacientes con cáncer de próstata resistentes a castración resultó ser muy efectivo y seguro, sin muertes relacionadas a la droga y con significativas mejorías en los resultados de los pacientes; sin embargo evaluaba un número muy pequeño de pacientes.

En mama, los resultados de los dos grandes estudios del IBCSG fueron desalentadores. Uno demostró que el lapatinib asociado a trastuzumab no agrega beneficios en tanto que el otro demostró que exemestane fue superior a tamoxifeno en mujeres pre menopáusicas con cáncer de mama estrógeno positivo combinado con supresión ovárica. Sin embargo, ya que el exemestane es de alto costo podrá ser considerado en países occidentales en tanto que globalmente el tamoxifeno seguirá siendo el "*gold standard*". En supresión ovárica, el LHRH goserilin demostró efectos alentadores en la protección de los ovarios de las mujeres premenopausicas que reciben quimioterapia.⁴

En pulmón, el Dr Yuichi Ozawa lideró un estudio muy interesante donde demuestra que la irradiación craneal profiláctica es innecesaria en pacientes con cáncer de pulmón células pequeñas que no tienen metástasis cerebral en sus estudios de RMN⁵, lo cual es muy positivo para proteger a los pacientes de la toxicidad de la irradiación craneal profiláctica. En cáncer avanzado de pulmón de células no

pequeñas, es notable el hallazgo del Dr. Maurice Perol, la nueva droga antiangiogénica ramucirumab asociado a docetaxel extiende la supervivencia.

En cáncer de ovario, la droga antiangiogénica cedirumab en combinación con el inhibidor PARP olaparib fue encontrada más efectiva en supervivida libre de progresión que olaparib solo; estudio liderado por el Dr. Joyce Liu del *Dana-Farber Cancer Institute*.

En cáncer colorectal, el profesor Alan Venook de la *Universidad de California* demostró que no hay diferencias significativas entre bevacizumab con quimioterapia y cetuximab con quimioterapia, que tampoco existe mayor diferencia entre folfiri y folfox y que ambas combinaciones pueden ser elegidas de acuerdo al estado del paciente, comorbilidades, ofreciendo alguna flexibilidad a la terapia personalizada.

En adyuvancia para melanoma maligno, el profesor Alexander Eggermont, del *Gustave Roussy Cancer Campus Grand Paris*, demostró suficiente data en supervivida libre de progresión con ipilimumab como terapia adyuvante en estadios tempranos. En estadios III de alto riesgo, ipilimumab disminuyó el riesgo de recurrencia en 25% respecto al placebo.

Lo más sorprendente fue la propuesta presentada por el Dr. Antoni Riva de la *Universidad de California* en la que nos muestra que en casos avanzados de melanomas metastásicos que han progresado después del tratamiento con ipilimumab, el tratamiento con el anticuerpo monoclonal anti PD-1 MKT-3475 -otrora denominado lambrolizumab y actualmente pembrolizumab- demostró un alto porcentaje de supervivida a largo plazo con índices de respuesta muy duraderos.

Mucho más prometedora parece ser la combinación de las drogas "checkpoints" ipilimumab y nivolumab en melanoma avanzado, según nos mostró el profesor Mario Sznol, obteniendo 79% de supervivida.

En Leucemia Linfática Crónica agresiva, resistente relapsada, el grupo del Professor John C. Byrd del *The Ohio State University Comprehensive Cancer Center*, obtuvo remisiones completas por más de un año en el 80% de los pacientes tratados con Ibrutinib un nuevo TKI; superando significativamente el tratamiento estándar o mejor dicho, duplicando el 40% obtenido con ofatumumab.

Muy interesante es la propuesta del Dr. Franco Cavalli del *Oncology Institute of Southern Sweden* para el manejo de los linfomas del manto

en pacientes de más de 70 años, comparando el estándar RCHOP con una combinación donde reemplaza a la vincristina por bortezomib obteniendo 59% de mejoría en la supervivida libre de enfermedad respecto del estándar y esta combinación podría demostrar efectividad en las neoplasias linfoides tipo B más comunes.

El Dr. Martin Schlumberger del *Gustave Roussy* ha probado lenvatinib en un estudio randomizado en pacientes con cáncer diferenciado de tiroides refractario a radio yodo y citotóxicos obteniendo una dramática mejoría con índices de respuesta de más del 50% (comparado al 5-10% de respuesta obtenido con el régimen estándar) y en supervivida libre de progresión de hasta dos o tres años- a diferencia de los menos de seis meses obtenidos con el estándar.

Dentro de este megaevento el Perú estuvo muy bien representado por el esfuerzo de sus investigadores y es que entre los más de 5500 trabajos presentados, 6 fueron seleccionados para presentación en la sesión general de posters y de ellos uno para presentación oral siendo los autores principalmente del Área de Investigación Básica y Traslacional de Oncosalud y Radioncología ambas pertenecientes a la Red Auna, en algunos casos en colaboración con instituciones extranjeras como SWOG, IBCSG, ECOG, CALGB, University of Rochester Medical Center, Universidad Católica de Chile, Universidad de Chile y nacionales como el Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas.

Referencias:

1. The State of Cancer Care in America: 2014: a report by the American Society of Clinical Oncology. *J Oncol Pract.* 2014 Mar;10(2):119-42.
2. Sweeney C, Chen Y, Carducci M, Liu G, Jarrard D, Eisenberger M *et al.* Impact on overall survival with chemohormonal therapy versus hormonal therapy for hormone-sensitive newly metastatic prostate cancer: An ECOG-led phase III randomized trial. *J Clin Oncol* 32:5s, 2014 (suppl; abstr LBA2)
3. Efstathiou E, Titus M, Wen S, SanMiguel A, Hoang A, De Haas-Amatsaleh A *et al.* Enzalutamide (ENZA) in combination with abiraterone acetate (AA) in bone metastatic castration resistant prostate cancer (mCRPC). *J Clin Oncol* 32:5s, 2014 (suppl; abstr 5000)
4. Moore H, Unger J, Phillips K, Boyle F, Hitre E, Porter D, *et al.* Phase III trial (Prevention of Early Menopause Study [POEMS]-SWOG S0230) of LHRH analog during chemotherapy (CT) to reduce ovarian failure in early-stage, hormone receptor-negative breast cancer: An international intergroup trial of SWOG, IBCSG, ECOG, and CALGB (Alliance). *J Clin Oncol* 32:5s, 2014 (suppl; abstr LBA505)
5. Ozawa Y, Omae M, Fujii M, Kato M, Asada K, Sagisaka S, *et al.* Retrospective evaluation of prophylactic cranial irradiation in patients with limited-stage small cell lung cancer with stereotactic radiotherapy: A multi-institutional study. *J Clin Oncol* 32:5s, 2014 (suppl; abstr 7591)

Respuesta al tratamiento de segunda línea, con paclitaxel, ifosfamida y cisplatino (TIP), en pacientes con tumor de células germinales primario de testículo en el INEN entre los años 2006-2010

Response to second-line treatment with paclitaxel, ifosfamide and cisplatin (TIP), in patients with primary germ cell tumor of testis at INEN Diseases between 2006-2010

Lourdes López¹, Henry Gómez¹ y Silvia Neciosup¹

RESUMEN

Introducción El tumor de células germinales (TCG) primario de testículo es una neoplasia poco frecuente. Sin embargo es el tumor sólido más frecuente en hombres entre los 15 y 34 años de edad. El principal factor que determina la alta tasa de curación es su sensibilidad a una gran variedad de agentes quimioterápicos, y en particular al cisplatino. **Métodos** Estudio observacional, descriptivo y retrospectivo de una serie de casos. La población del estudio fue de 30 pacientes con diagnóstico de TCG primario de testículo, mayores de 14 años, tratados con el régimen TIP como segunda línea (2006-2010). **Resultados** Diecisiete (56,7%) de los 30 pacientes incluidos, alcanzaron respuesta favorable (RF). La RF (IGCCG2) fue de 75% en el grupo de pacientes de bajo riesgo y del 50% en el grupo de riesgo intermedio y alto riesgo respectivamente. La RF fue del 50% en pacientes con recaída tardía y en pacientes sin respuesta completa a la primera línea en base a platino. Con una mediana de seguimiento de 44 meses, la supervivencia libre de progresión (SLP) y supervivencia global (SG) a 3 años fue de 47,4% y 49% respectivamente. Los pacientes con respuesta favorable presentaron una tasa de SLP y SG a 3 años de 81,3% y 81% respectivamente, y desfavorable del 0% y 9,0% respectivamente (p<0,05). La SLP y SG de acuerdo a la clasificación de riesgo de la IGCCG2, no mostraron una diferencia significativa. **Conclusión** TIP es un tratamiento de segunda línea efectivo en un grupo de pacientes con TCG primario de testículo. La RF nos podría servir como un factor pronóstico en la SLP y SG en este grupo de pacientes.

ABSTRACT

Introduction The primary germ cell tumor (GCT) of the testis is a rare neoplasm. However it is the most common solid tumor in men between 15 and 34 years old. The main factor that determines the high cure rate is its sensitivity to a variety of chemotherapeutic agents, particularly cisplatin. **Methods** Observational, descriptive and retrospective case series study. The study population was 30 patients diagnosed with primary testicular GCT, over 14 years, treated with the TIP regimen as second-line (2006-2010). **Results** Seventeen (56,7%) of the 30 patients included, achieved response favorable (RF). The RF (IGCCG2) was 75% in the group of low-risk patients and 50% in the intermediate risk group and high risk respectively. The RF was 50% in patients with late relapse and patients without complete response to first-line platinum-based response. With a median follow up of 44 months, progression-free survival (PFS) and overall survival (OS) at 3 years was 47,4% and 49% respectively. The patients had a favorable response rate and PFS 3-year OS of 81,3% and 81% respectively, and worst of 0% and 9,0% respectively (p <0,05). The PFS and OS according to risk classification of IGCCG2, did not show a significant difference. **Conclusion** TIP is an effective second-line treatment in a group of patients with primary testicular GCT. The RF we could serve as a prognostic in PFS and OS in this patient group factor.

Palabras clave: Tumor de células germinales de testículo, paclitaxel, ifosfamida, cisplatino.

Keywords: Germ cell tumor of testis, paclitaxel, ifosfamide, cisplatin.

Afiliaciones:

1, Departamento de Oncología Médica — Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas

Autor para correspondencia:

Lourdes Isabel López Chávez

Departamento de Oncología — Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas

Av. Angamos Este 2520, Surquillo- Lima- Perú

Teléfono: 201-6500

Email: lulailch5@hotmail.com

Lima 41 – Perú

Recibido el 04 de marzo de 2014

Aceptado para publicación el 25 de abril de 2014

INTRODUCCIÓN

El tumor de células germinales (TCG) primario de testículo es una neoplasia poco frecuente. En los Estados Unidos de Norte América, el TCG representa el 2% de todas las neoplasias en los varones y el 5% de las neoplasias urológicas, con un estimado de 8590 casos nuevos diagnosticados en el año 2012.¹ En el Perú, la incidencia de cáncer de testículo reportó una incidencia de 1,1 casos nuevos x 100 000 varones, una mortalidad del 0,6 x 100 000 varones y una prevalencia a 5 años de 1,9%.² En el Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas (INEN) se presentaron 124 casos nuevos en el año 2010.³

Aunque el TCG es infrecuente, representa el tumor sólido más frecuente en hombres entre los 15 y 34 años de edad y tiene una gran relevancia en el campo de la oncología, porque en los últimos treinta años se ha convertido en el tumor sólido modelo de neoplasia curable. Presenta una tasa de supervivencia del 90% a los 5 años en los pacientes de bajo riesgo y del 75% y 45% en los pacientes de riesgo intermedio y alto riesgo respectivamente. El principal factor que determina la alta tasa de curación es su sensibilidad a una gran variedad de agentes quimioterápicos, y en particular al cisplatino.⁴

Aun así, a pesar de los grandes logros obtenidos en el tratamiento del TCG, lo sorprendente, es la escasez de estudios internacionales y nacionales, en pacientes resistentes a la primera línea o recurrentes tras la misma. Existen estudios de fase II que evaluaron el tratamiento con dosis convencionales de quimioterapia como segunda línea, la mayoría sólo en pacientes con características de bajo riesgo con rangos de respuesta completa del 7%-70% a 2 años y supervivencia libre de progresión (SLP) del 67%-78% a los 2 años.⁵⁻¹³

El objetivo principal de este estudio fue evaluar la respuesta del régimen paclitaxel, ifosfamida y cisplatino (TIP) como segunda línea en los pacientes con TCG primarios de testículo diagnosticados en el INEN durante el periodo de Agosto del 2006 hasta Diciembre del 2010.

MÉTODOS

Diseño del estudio

El estudio fue de tipo observacional, descriptivo y retrospectivo de una serie de casos. Se incluyeron 30 pacientes con diagnóstico de TCG primario de testículo tipo seminoma y no seminoma, mayores de 14 años, tratados con el régimen TIP (paclitaxel 250 mg/m², ifosfamida 1,5 mg/m² y cisplatino 25 mg/m² cada 21 días por aproximadamente 4 cursos) como segunda línea de quimioterapia en el INEN entre Agosto del 2006 y Diciembre del 2010.

Tabla 1. Respuesta al tratamiento y Score IGCCG2

A. Respuesta al Tratamiento				
Respuesta Completa (Rc)				
Niveles normales de AFP, βhCG o DHL, sin evidencia de enfermedad residual con o sin cirugía.				
Respuesta parcial marcador tumoral negativo (RPm-)				
Reducción radiológica de más del 50% de lesiones diana y determinación de los marcadores tumorales (AFP, DHL Y βhCG) dentro de rangos normales.				
Respuesta parcial marcador tumoral positivo (RPm+)				
Reducción radiológica de más del 50% de lesiones diana y reducción de los marcadores tumorales (AFP, DHL Y βhCG) en un 90% de su valor o reducción radiológica de más del 50% de lesiones después de quimioterapia con resección completa de enfermedad residual y anatomía patológica informada como positiva a enfermedad neoplásica residual.				
Enfermedad estable (EE)				
La respuesta no califica en RPm-, RPm+ ó PE.				
Progresión de la enfermedad (PE)				
Incremento del tamaño de la lesión diana en un 25% o elevación de más del 10% del marcador tumoral basal.				
B. Score IGCCG2: Puntos				
Parámetro	0	1	2	3
Sitio Primario	Gonadal	Extragenital	-	Mediastinal no seminoma
Respuesta a 1ª línea	RC/RPm-	RPm+/EE	PE	
PFI	>3	≤3	-	
AFP	Normal	≤1 000	≥1 000	-
hCG	≤5 000	≥5 000	-	-
LBB	No	Sí		
*Suma de puntos (valor de 0 a 10)				
*Score de suma de categorías: (0) = 0; (1 ó 2) = 1; (3 ó 4) = 2; (≥5) = 3				
*Puntos según el tipo histológico: seminoma puro = -1, no seminoma o tumor mixto = 0				
*Score pronostico Final: (-1 = muy bajo riesgo; 0 = bajo riesgo; 1 = riesgo intermedio; 2 = alto riesgo; 3 = muy alto riesgo)				
*Abreviaciones: RC, respuesta completa; RPm-, respuesta parcial marcador tumoral negativo; RPm+, respuesta parcial marcador tumoral positivo; EE, enfermedad estable; PE, progresión de enfermedad; PFI, intervalo libre de progresión; AFP, alfa feto proteína; hCG, gonadotropina coriónica humana; LBB, metástasis cerebral, ósea y hepática.				

La recolección de datos se realizó a partir de las historias clínicas. Se consignaron las fechas de visita; adicionalmente, se realizaron llamadas telefónicas para conocer el estado de los pacientes que dejaron de acudir a la consulta periódica.

Plan de análisis

Se usaron estadísticas descriptivas. Por el número de pacientes incluidos, la respuesta al TIP se estratificó como respuesta favorable (RF), al grupo de pacientes con respuesta completa (RC) o respuesta parcial con marcador tumoral negativo (RPm-), y la respuesta desfavorable (RD) al grupo de pacientes con respuesta parcial con marcador tumoral positivo (RPm+), enfermedad estable (EE) o progresión de enfermedad (PE) (**tabla 1A**).

Esta estratificación de la respuesta también fue reportada para la primera línea de tratamiento, así como, en los pacientes con recaída tardía (recurrencia de enfermedad posterior a un tratamiento de primera línea, luego de 2 años o más), para evaluar si pueden ser utilizadas como un factor predictivo en la respuesta con el régimen TIP.

Los riesgos pronósticos para la sobrevida libre de progresión (SLP) fueron determinados de acuerdo a la clasificación del International Prognostic Factors Study Group (IGCCG2)¹⁴, la cual fue adaptada de 5 a 3 grupos, por el número de pacientes incluidos en el estudio, los pacientes de muy bajo y bajo riesgo se agruparon como bajo riesgo; riesgo intermedio como riesgo intermedio y los pacientes de alto riesgo y muy alto riesgo se agruparon como alto riesgo (tabla 1B).

La SLP fue estudiada desde la fecha del inicio del régimen TIP hasta la fecha de progresión, o, la presencia de recurrencia de la enfermedad, o la fecha del último control. La sobrevida global (SG) fue estudiada desde la fecha de inicio con el régimen TIP hasta la fecha de último control o muerte. La estimación de las curvas de sobrevida se realizó mediante el método de Kaplan-Meier. Se usó la prueba de logrank o Breslow para determinar las diferencias en la sobrevida de 2 grupos o más dentro de una variable según fuera necesario.

Consideraciones éticas

El presente trabajo de investigación es de tipo analítico, retrospectivo y observacional. Se considera que no tiene mayor relevancia ética salvo la confidencialidad de los datos obtenidos de las historias clínicas.

RESULTADOS

De agosto del 2006 a diciembre del 2010, se diagnosticaron 635 pacientes con TCG primario de testículo, de los cuales 39 (6%) tuvieron la indicación de recibir tratamiento de segunda línea con el régimen TIP. Nueve de los 39 pacientes, no cumplieron con los criterios de inclusión para este estudio (6 pacientes recibieron sólo un curso de quimioterapia y 3 pacientes se perdieron de vista antes de iniciar el tratamiento con TIP).

Características clínicas

Veinticuatro pacientes (80%) presentaron el tipo histológico no seminoma. El estadio clínico más frecuente fue el EC IIIC (52%). El régimen de primera línea más frecuentemente administrado fue el BEP (bleomicina, etoposido y platino) en el 93,4% de casos. Con respecto a la respuesta a la primera línea, 15 pacientes (50%) presentaron RD (tabla 2A).

Al momento de la recaída de acuerdo a la clasificación de la IGCCG2 se observó que 8 pacientes (28,6%) fueron clasificados como bajo riesgo, 4 (14,3%) como riesgo intermedio, 16 (57,1%) como alto riesgo. Presentaron RT 6 pacientes (20%). La localización de la recaída o progresión más frecuente fue a nivel ganglionar retroperitoneal (73,3%), seguida por metástasis pulmonar y

Tabla 2. Características clínicas, patológicas y del tratamiento de los pacientes.

A. Características Clínicas y patológicas de los pacientes	
	n
Edad	
Mediana (rango)	27,5 (17-55)
Histología	
Seminoma	6 (20,7%)
No seminoma	24 (80,0%)
Clasificación de riesgo al diagnóstico	
Bajo riesgo	3 (11,1%)
Riesgo intermedio	15 (55,6%)
Alto riesgo	9 (33,3%)
No especificado	3
Estadio clínico (EC)	
IB	1 (3,7%)
IIB	1 (3,7%)
IIIA	3 (11,1%)
IIIB	8 (29,6%)
IIIC	14 (51,9%)
Desconocido	3
Primer tratamiento con quimioterapia	
BEP	28 (93,4%)
EP	1 (3,3%)
PEI BLEO	1 (3,3%)
Rpta. Tratamiento 1º línea	
R. favorable (RF)	15(50,0%)
R. desfavorable (RD)	15(50,0%)
B. Características del tratamiento de los pacientes	
	n
Clasificación de riesgo en la recaída	
Bajo riesgo	8 (28,6%)
Riesgo intermedio	4 (14,3%)
Alto riesgo	16 (57,1%)
No especificado	2
Tiempo de recaída , meses	
Mediana / Rango	7,5 (3-113)
Recaída tardía	6 (20%)
Sítios de recaída *	
Masa retroperitoneal	22 (73,3%)
Pulmón	15 (50,0%)
Ganglios mediastinales	6 (20,0%)
Hpigado	5 (16,7%)
Ganglio visceral	3 (10,0%)
Nº de Localización de recaída	
Sólo elevación de MT o 1	7 (23,3%)
>1	23 (76,7%)
Nº de ciclos	
<4	6 (20%)
≥4	24 (80%)

* Porcentajes de cada sitio sobre el total de pacientes. OI: otra institución. RPm(-): respuesta parcial marcadores negativos, RPm(+): respuesta parcial marcadores positivos, RCqx: respuesta completa quirúrgica, RPqx: respuesta parcial quirúrgica.

ganglionar mediastinal. El 76,7% de los pacientes presentó metástasis en más de una localización. El 80% de los pacientes, recibió 4 ó más ciclos de TIP (tabla 2B).

Respuesta al tratamiento

Cuando se evaluó a los 30 pacientes en segunda línea, la respuesta fue: 17 pacientes presentaron RF (12 pacientes con RC y 5 pacientes con Rpm-) y 13 pacientes presentaron respuesta desfavorable (7 pacientes con Rpm+, 2 pacientes EE, 5 pacientes con PE).

La RF con el régimen TIP de acuerdo a la estratificación de riesgo de la IGCCG2 fue de 75% en el grupo de pacientes de bajo riesgo, 50% en el grupo de riesgo intermedio y de 50% en el grupo de alto riesgo (tabla 3).

El 43,3% de los pacientes tuvo RD luego de la primera línea de tratamiento, el 56,7% presentó RF con el régimen TIP.

En el 20% de los pacientes que tuvieron RT luego de la primera línea de quimioterapia, la respuesta con el régimen TIP fue de 3 pacientes con RF (se encuentran en observación sin evidencia de enfermedad hasta la fecha de último seguimiento) y 3 pacientes con RD.

Análisis de supervivencia

Con una mediana del tiempo de seguimiento de 44 meses a los pacientes vivos, la SLP a 3 años fue del 47,4% y la SG a 3 años fue de 49% (figura 1).

Cuando se estratificó a los pacientes de acuerdo a la respuesta alcanzada, se observó que la tasa de SLP a 3 años en pacientes con RF fue de 81,3% y con RD fue del 0% (p<0,05). Asimismo, de

acuerdo a la respuesta alcanzada la SG a 3 años en los pacientes con RF fue de 81% y en pacientes con RD fue de 9%. (p<0,05) (figura 2).

De acuerdo a la estratificación de riesgo de la IGCCG2, la SLP a 3 años en los pacientes de bajo, intermedio y alto riesgo fue del 61,4%; 50% y 43,8% respectivamente. Asimismo, la sobrevida global a 3 años en los pacientes de bajo, intermedio y alto riesgo fue de 64,3%; 50% y 49,2% respectivamente (tabla 4).

Supervivencia según los marcadores tumorales (MT) y localización de las metástasis

Existe una relación entre la SLP y la gonadotropina coriónica humana (hCG), la alfa feto proteína (AFP) y la deshidrogenasa láctica (DHL). En este estudio la hCG fue de importancia en la SLP, todos los pacientes con valores mayores de 1000 M ui/ml, progresaron antes de los 3 meses (p<0,05). En relación a la AFP, la DHL y la SLP, no se observó una diferencia significativa.

Con respecto a la SG y los MT, se consideraron de importancia la hCG y la AFP. En relación a la hCG, la SG a 1 año fue de 52,6% vs 0% para los grupos de < 1000 Mui/ml vs ≥1000Mui/ml (p=0,004). En relación a la AFP, la SG a 3 años fue de 58,4% vs 16,7% para los grupos de <1000 ng/ml vs ≥1000ng/ml (p=0,03). En relación a la DHL y la SG no se observó una diferencia significativa. La variable que fue sostenidamente relevante para la SLP y SG fue la hCG.

En relación a la localización de la metástasis, los pacientes que presentaron compromiso ganglionar mediastinal tuvieron menor SLP y SG, lo que fue estadísticamente significativo (p<0,05). Las otras localizaciones no tuvieron relación con la SLP y SG.

Tabla 3. Características clínicas, patológicas y del tratamiento de los pacientes.

Grupo de Riesgo (Adaptado)	Respuesta Favorable	Respuesta Desfavorable	Sobrevida a 3 años	
			SLP	SG
Bajo riesgo	6 (75,0%)	2 (25,0%)	61,4%	64,3%
Riesgo intermedio	2 (50%)	2 (50,0%)	50,0%	50,0%
Alto riesgo	8 (50,0%)	8 (50,0%)	43,8%	49,2%
No especificado	1 (50,0%)	1 (50,0%)	-	-
Total	17 (56,7)	13 (43,3)	47,4%	49,0%

Tabla 4. Sobrevida global y libre de progresión estimadas según características.

Características	Sobrevida libre de progresión a 3 años, %	P	Sobrevida global a 3 años, %	P
Metástasis visceral				
No	52,7		47,0	
Si	50,0	0,632	50,0	0,620
Metástasis ganglionar retroperitoneal				
No	44,4		53,3	
Si	46,8	0,918	45,9	0,849
Tamaño de masa retroperitoneal				
Menos de 5 cm	50,0		58,3	
5 a 10 cm	33,3		33,3	
Más de 10 cm	60,0	0,725	60,0	0,410
Metástasis ganglionar supraclavicular				
No	48,0		50,5	
Si	33,3	0,776	33,3	0,905
Metástasis ganglionar mediastinal				
No	53,5		56,1	
Si	0,0*	<0,05	0,0***	<0,05
Metástasis hepática				
No	48,9		47,0	
Si	37,5	0,289	50,0	0,595
Metástasis pulmonar				
No	41,7		40,0	
Si	49,2	0,883	54,1	0,633
Nivel de βhCG en la recaída				
Menos de 1000	50,9		52,6	
Más de 1000	0,0**	<0,05	0,0****	0,004
Nivel de AFP en la recaída				
Menos de 1000	46,5		58,4	
Más de 1000	16,7	0,060	16,7	0,030
Nivel de DHL en la recaída				
Menos de 600	56,3		62,5	
Más de 600	33,3	0,334	26,7	0,092
Número de ciclos de TIP				
Menos de 4 ciclos	42,9		38,1	
4 ó más ciclos	49,1	0,534	52,8	0,494

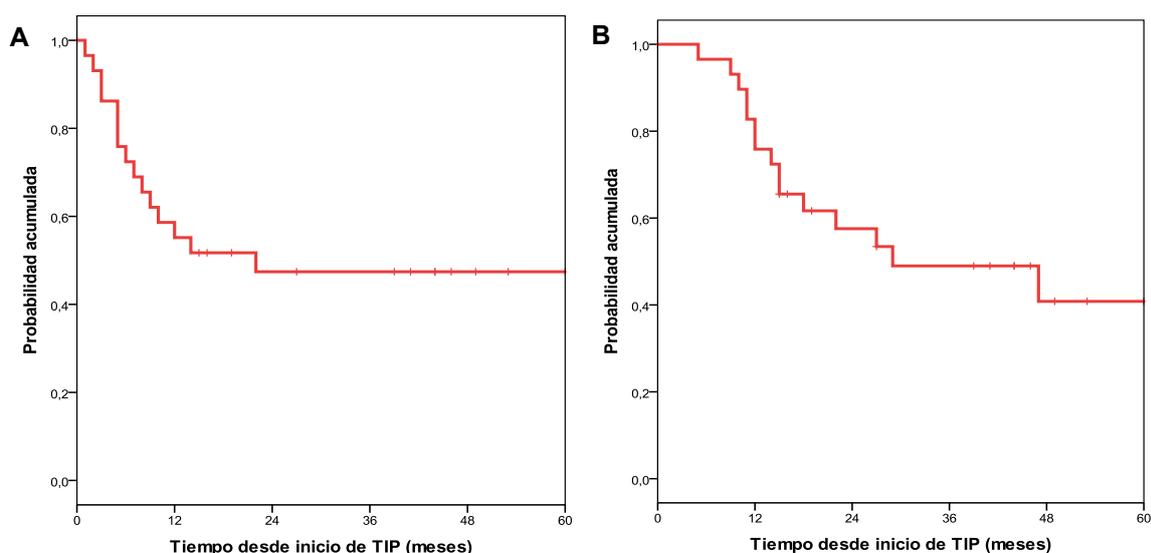


Figura 1. (A y B) Curva estimada de la supervivencia libre de progresión y supervivencia global.

DISCUSIÓN

Los TCG metastásicos, son neoplasias altamente curables con quimioterapia (QT), que logran remisiones completas entre el 70 al 80% de los casos luego de la primera línea de tratamiento basada en platino, menos del 10% de estos casos presentan recurrencia de enfermedad. Entre el 20% y el 30% de los pacientes con TCG metastásicos, son refractarios a una primera línea de tratamiento basada en platino. Una proporción de pacientes con TCG con respuesta desfavorable, recurrencia o refractarios a la primera línea puede ser curada con un tratamiento de segunda línea con quimioterapia a dosis convencionales o QT de altas dosis con rescate de células progenitoras Hematopoyéticas.¹⁵

Hasta el momento, no existe un régimen de segunda línea estándar, la mayoría de la información generada se basa en resultados de estudios de fase II, generalmente no controlados y retrospectivos con criterios de inclusión y estratificación diversos.¹⁶

Los esquemas con dosis convencionales de quimioterapia más usados incluyen cisplatino e ifosfamida en combinación con etoposido, vinblastina o paclitaxel (VIP, VeIP o TIP). **Harstrick, et al. (1991)**²⁰, evaluó la combinación de cisplatino, etoposido e ifosfamida (VIP) en 30 pacientes con enfermedad recurrente o refractaria, obteniendo tasas de respuesta completa del 27%, una respuesta favorable de 47% y una SLP de 108 días. **McCaffrey, et al. (1997)**¹⁸, en un estudio

retrospectivo fase II evaluó el régimen VIP/VeIP en 56 pacientes con TCG recurrente o con respuesta incompleta (RPM-, RPM+, PE, EE) a la primera línea de tratamiento; alcanzando una tasa de respuesta favorable de 64% en los que tuvieron RC a la primera línea y de 28% en los que presentaron respuesta incompleta, la supervivencia media no fue alcanzada en el grupo de pacientes con RC a la primera línea y fue de 12 meses en el grupo con RI a la primera línea. **Loehrer et al. (1998)**¹⁹, evaluó el régimen VIP en 30 pacientes con TCG recurrentes o refractarios con tasas de RC 50%, con una SG a 6 años de 31,2%.

En relación a la combinación que incluye paclitaxel, ifosfamida y cisplatino (TIP), el reporte original fue descrito por **Motzer, et al. (2000)**⁵ en un estudio fase I y II que se llevó a cabo en 30 pacientes con TCG recurrente con características de bajo riesgo, observándose una tasa de RC de 77% y una tasa de RF de 80% con una SG a 2 años del 85%. **Kondagunta, et al. (2005)**⁶ en un estudio fase II, evaluó 46 pacientes con TCG recurrente y con características de bajo riesgo reportando tasas de RF de 73,9% y RC de 69,5% con una SLP y SG a 2 años de 65% y 78% respectivamente. **Mardiak, et al. (2005)**⁸ en un estudio prospectivo fase II, evaluó a 17 pacientes con TCG recurrente, sin tomar en cuenta criterios de riesgo, reportando una tasa de RF de 73,9% y RC de 69,5% con una SLP y SG a 2 años de 65% y 78%, respectivamente.

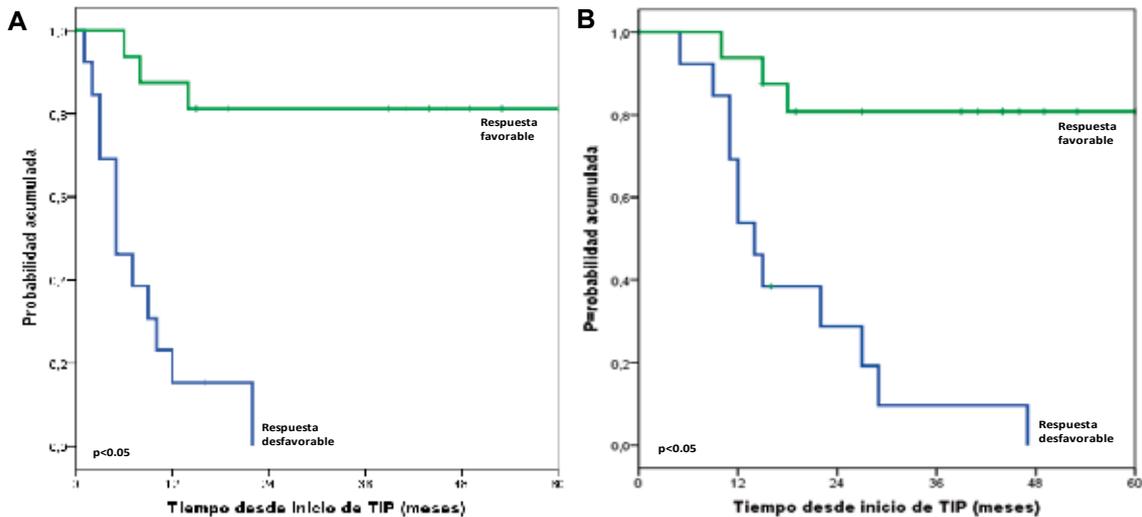


Figura 2 (A y B) Curva estimada de la sobrevida libre de progresión y sobrevida global según respuesta.

Se ha evaluado el rol de QT altas dosis más soporte de células progenitoras hematopoyéticas en 2 estudios de fase III. **Pico, et al. (2005)**² randomizó a 263 pacientes a recibir 4 ciclos de VIP o 3 ciclos de VIP seguido por carboplatino, etoposido y ciclofosfamida en altas dosis más rescate de células progenitoras hematopoyéticas, no observándose una mejoría significativa en la supervivencia (SG de 53% contra 59%) entre ambos brazos.²¹ **Lorch A, et al. (2007)**, evaluó pacientes con TCG recurrentes y los randomizó a recibir un ciclo de VIP más 3 ciclos de carboplatino y etoposido en altas dosis más soporte de células progenitoras hematopoyéticas (brazo A) o 3 ciclos de VIP más un ciclo de carboplatino y etoposido en altas dosis más rescate con células progenitoras hematopoyéticas (brazo B). El estudio fue suspendido tempranamente por la alta tasa de mortalidad relacionada al tratamiento en el brazo B.²²

No existe una comparación prospectiva entre quimioterapia con dosis convencionales o altas dosis más rescate de células progenitoras hematopoyéticas que defina cuál es la mejor opción de tratamiento. Lorch, evaluó de manera retrospectiva a 1594 pacientes con TCG refractarios o recurrentes que habían recibido quimioterapia con dosis convencionales o QT altas dosis con rescate de células progenitoras hematopoyéticas como parte de su tratamiento de segunda línea, en 38 centros a nivel mundial. En relación a quimioterapia con dosis convencionales, se mostró que el régimen TIP tiene una mejor SLP a 2 años comparativamente con los otros regímenes de 35,6% contra 26,7%/20,9% para VIP/VeIP, $p=0,02$. Sin embargo no hubo diferencia en la SG (46,3% vs 43,2%/34%,

$p=0,59$). Cuando se compara la quimioterapia con dosis convencionales contra QT altas dosis más rescate de células progenitoras hematopoyéticas, la SLP fue de 27,8% vs 49,6% respectivamente, con un valor de $p<0,001$ y la SG fue de 40,8% contra 53,2% con un valor de $p=0,01$ a favor de los pacientes con tratamiento de rescate con QT altas dosis más soporte de células progenitoras hematopoyéticas en todos los grupos de riesgo excepto en el sub grupo de pacientes de bajo riesgo.²³

En base a estos resultados TIP ha sido adoptado como el régimen de quimioterapia con dosis convencionales de segunda línea en el INEN, y es el motivo de este estudio, con el objetivo de evaluar la respuesta en nuestra población. La respuesta y supervivencia se han clasificado de acuerdo a la respuesta alcanzada con el régimen TIP y de acuerdo a los criterios de riesgo pronóstico en la SLP de la IGCCG2.

Aproximadamente el 50% de los pacientes incluidos en este estudio presentaron características consideradas como de pronóstico desfavorable para la supervivencia, tales como respuesta desfavorable a la primera línea y criterios de alto riesgo según la IGCCG2. Nuestros resultados contrastan con los reportados en la literatura internacional. Los altos rangos de respuesta en este estudio a pesar de las características de los pacientes (tasa de respuesta favorable de 56,7%), podría deberse a la dosis administrada de paclitaxel de 250 mg/m². Los estudios de fase II con el régimen TIP que obtuvieron mejores tasas de respuesta fueron aquellos que utilizaron dosis de paclitaxel de 250

mg/m².⁵⁻¹³ **Mardiak, et al. (2012)**⁸, evalúa el régimen TIP, con dos diferentes dosis de paclitaxel, 175 mg/m² (dosis estándar) y 250 mg/m² (dosis altas), observando una respuesta favorable de 51% contra 74% respectivamente, con una diferencia estadísticamente significativa a favor del tratamiento con dosis altas (p=0,07). **Kondagunta, et al. (2005)**⁶ reportó en pacientes de bajo riesgo, una respuesta favorable de 74% y una RC de 70% con dosis de paclitaxel de 250 mg; Las mejores tasas de respuesta alcanzadas con el régimen TIP hasta el momento, probablemente se deba a la dosis de paclitaxel y a la población de bajo riesgo.⁶

Cuando se analizó la respuesta favorable de acuerdo a los factores pronósticos de la IGCCG2 adaptada, se observó una mejor respuesta en los pacientes de bajo riesgo (75%) en relación a los pacientes de intermedio y alto riesgo (50% y 50%), resultados similares a los reportados previamente. Los resultados no mostraron significancia estadística pero si una tendencia a ser mejor en el subgrupo de pacientes de bajo riesgo, probablemente esté relacionado al número de pacientes incluidos en este estudio.^{14, 24-26}

En relación a la respuesta en los pacientes con RT, en nuestro estudio representó el 20% (6 pacientes). Tres pacientes tuvieron RF y se encuentran en observación sin evidencia de enfermedad hasta la fecha de último seguimiento. Es posible que paclitaxel cumpla un rol en este sub grupo de pacientes, como lo describió **Ronnen et al. (2007)** en un sub análisis de pacientes con RT que fueron expuesto a quimioterapia con dosis convencionales que incluía el esquema TIP además de QT altas dosis más rescate de células progenitoras hematopoyéticas, y observó que aquellos pacientes que fueron expuestos a TIP son los únicos que obtuvieron respuesta completa duradera.²⁷

En relación a la SLP y SG según la respuesta alcanzada con el régimen TIP, estos resultados nos demuestran que si bien los factores de riesgo son importantes para la evaluación del pronóstico, planteamiento y elección del tipo de tratamiento de rescate (quimioterapia en dosis convencionales vs altas dosis más células progenitoras hematopoyéticas), la respuesta alcanzada al tratamiento de segunda línea (la sensibilidad al tratamiento, probablemente por factores intrínsecos del tumor), también nos puede servir como un factor pronóstico en la supervivencia de estos pacientes, por lo tanto los pacientes con TCG que no logran una RF luego del tratamiento de rescate con TIP, deberían recibir

tratamientos alternativos como altas dosis de quimioterapia o participar en ensayos clínicos.¹⁷

En el análisis según la estratificación de riesgo de la IGCCG2, no se encontró una diferencia significativa en la SLP en los 3 grupos de riesgo (pacientes de bajo, intermedio y alto riesgo fue de 66,7%, 50% y 50% respectivamente), pero se observó una tendencia a ser mejor en el grupo de bajo riesgo; en comparación con la IGCCG2 que reportó una SLP a 2 años de 75%, 51%, 40%, 26 % y 6% para los grupos de muy bajo riesgo, bajo riesgo, riesgo intermedio, alto riesgo y muy alto riesgo respectivamente, la IGCCG2 mostró tasas de SLP menores en los grupos de alto y muy alto riesgo, probablemente debido al número de pacientes incluidos en nuestro estudio.¹⁴

El valor de los marcadores tumorales (HCG, AFP y DHL) al momento de la recurrencia y la localización de la metástasis tiene relación con la supervivencia de los pacientes. Esto ha sido demostrado por *The international Prognostic Factors Study Group* (IGCCG2), **Fossa et al.** y **Beyer et al.** ya que probablemente reflejen la carga tumoral, perfiles moleculares heterogéneos y por lo tanto mayor agresividad tumoral.^{14, 24-26}

Finalmente podemos concluir que, TIP es un tratamiento de segunda línea efectivo en un grupo de pacientes con TCG primario de testículo con RD a la primera línea o con recurrencia de enfermedad.

La RF después de la administración del régimen TIP nos podría servir como un factor pronóstico en la supervivencia libre de progresión y supervivencia global en estos pacientes.

Estos datos demuestran que se puede aplicar de manera prospectiva los factores pronósticos de la IGCCG2 para seleccionar a los pacientes que podrían beneficiarse de un tratamiento con el régimen de rescate TIP.

Los valores de los marcadores tumorales, sobre todo los valores de hCG podrían predecir la sobrevida en este grupo de pacientes.

Resulta un desafío evaluar, implementar scores pronósticos y estudios moleculares en la práctica clínica diaria para poder determinar qué pacientes se beneficiarán de un tratamiento con quimioterapia a dosis convencionales o de tratamiento con quimioterapia de altas dosis más soporte de células progenitoras como tratamiento de rescate.

BIBLIOGRAFÍA

1. Siegel R, Naishadham D, Jemal A. Cancer statistics, 2012. *CA Cancer J Clin*. 2012;62:10-29.
2. Registro de Cáncer de Lima Metropolitana. Lima; 2014.
3. Horwich A, Daugaard G, Kollmannsberger C, Beyerd J, Jewette M. Salvage Therapy: SIU/ICUD Consensus Meeting on Germ Cell Tumors (GCT), Shanghai 2009. *Urology*. 2011; 78:Suppl. 4A).
4. Motzer R, Sheinfeld J, Mazumdar M, et al. Paclitaxel, ifosfamide, and cisplatin second-line therapy for patients with relapsed testicular germ cell cancer. *J Clin Oncol*. 2000; 18: 2413-2418.
5. Kondagunta G, Bacik J, Donadio A, et al. Combination of paclitaxel, ifosfamide, and cisplatin is an effective second-line therapy for patients with relapsed testicular germ cell tumors. *J Clin Oncol*. 2005; 23: 6549-6555.
6. Mead G, Cullen M, Huddart R, et al. A phase II trial of TIP (paclitaxel, ifosfamide and cisplatin) given as second-line (post-BEP) salvage chemotherapy for patients with metastatic germ cell cancer: a Medical Research Council trial. *Br J Cancer*. 2005;93:178-184.
7. Mardiak J, Salek T, Sycova-Mila Z, et al. Paclitaxel plus ifosfamide and cisplatin in second-line treatment of germ cell tumors: a phase II study. *Neoplasma*. 2005; 52:497-501.
8. Kawai K, Miyazaki J, Tsukamoto S, Hinotsu S, Hattori K, Shimazui T et al. Paclitaxel, Ifosfamide and Cisplatin Regimen is Feasible for Japanese Patients with advanced Germ Cell Cancer. *Jpn J Clin Oncol*. 2003; 33: 127-131
9. Mardiak J, Salek T, Sycova-Mila Z, et al. Paclitaxel, ifosfamide, and cisplatin (TIP) salvage therapy for patients with relapsed testicular germ cell tumors (GCT). *J Clin Oncol* 22, 2004 (suppl, abstr 4632)
10. Mardiak J, Rejlekova K, Mego M, et al. Determination of efficacy of TIP combination (paclitaxel, ifosfamide, cisplatin) as first salvage therapy for patients with relapsed germ cell tumors in a poor prognosis group. *J Clin Oncol* 20. 2009 (suppl, abstr 16049)
11. Mardiak, Michal Mego, Viera Miskovska, et al. Comparison of standard versus high dose of paclitaxel with ifosfamide and cisplatin (TIP) in salvage therapy of germ cell tumors (GCTs). *J Clin Oncol* 20. 2012 (suppl, abstr e15028)
12. Darren Richard Feldman, James Hu, Tanya B, et al. Phase II trial of paclitaxel, ifosfamide, and cisplatin (TIP) for previously untreated patients (pts) with intermediate- or poor-risk germ cell tumors (GCT). *J Clin Oncol* 20, 2012 (suppl, abstr e15028)
13. The international Prognostic Factors Study Group. Prognostic Factors in Patients with Metastatic Germ Cell Tumors Who Experienced Treatment Failure With Cisplatin-Based First Line Chemotherapy. *J Clin Oncol*. 2010; 28: 4906-4911
14. Voss M, Feldman D, Bosl D et al. A Review of Second line Chemotherapy and Prognostic Models for Disseminated Germ Cell Tumors. *Hematol Oncol Clin N Am*. 2011; 25: 557-576
15. Albers P, Albrecht W, Algaba F, Bokemeyer C, Cohn-Cedermark G, Fizazi K, Horwich A, Laguna M, et al. Guidelines on Testicular Cancer. *European Association of Urology* 2012: 1-55
16. Calabro F, Albers P, Bokemeyer C, Martin C, Einhorn L, Horwich A, Krega S, et al. The Contemporary Role of Chemotherapy for Advanced Testis Cancer: A Systematic Review of the Literature. *European Urology*. 2012; 61:1212-1221.
17. McCaffrey J, Mazumdar M, Bajorin D, Bosl G, Vlamis V, Motzer R. Ifosfamide-and cisplatin containing chemotherapy as first-line salvage therapy in germ cell tumors: response and survival. *J Clin Oncol*. 1997; 15:2559-2563.
18. Loehrer P, Gonin R, Nichols C, Weathers T, Einhorn L. Vinblastine plus ifosfamide plus cisplatin as initial salvage therapy in recurrent germ cell tumor. *J Clin Oncol* 1998;16:2500-4
19. Harstrick, Schmol H, Wilke H, Köhne-Wömpner C, Stahl M, Schöber C, et al. Cisplatin, Etoposide, and Ifosfamide Salvage Therapy for Refractory or Relapsing Germ Cell Carcinoma. *J Clin Oncol*. 1991; 9:1549-1555
20. Pico J, Rosti G, Kramar A, Wandt H, Koza V, Salvioni R, et al. A randomised trial of high-dose chemotherapy in the salvage treatment of patients failing first-line platinum chemotherapy for advanced germ cell tumours. *Ann Oncol* 2005;16:1152-1159
21. Lorch A, Kollmannsberger C, Hartmann J, Metzner B, Schmidt-Wolf I, Berdel W, et al. Single versus sequential high-dose chemotherapy in patients with relapsed or refractory germ cell tumors: a prospective randomized multicenter trial of the German Testicular Cancer Study Group. *J Clin Oncol* 2007; 25:2778-2784.
22. Lorch A, Bascoul-Mollevi C, Kramar A, Einhorn L, Necchi A, Massard C, et al.; Conventional-Dose Versus High-Dose Chemotherapy As First Salvage Treatment in Male Patients With Metastatic Germ Cell Tumors: Evidence From a Large International Database; *J Clin Oncol* 2011; 29:2178-2184.
23. Beyer J, Kramar A, Mandanas R, Linkesch W, Greinix A, Droz J, et al High-Dose Chemotherapy as Salvage Treatment in Germ Cell Tumors: A Multivariate Analysis of Prognostic Variables. *J Clin Oncol* 1996; 14:2638-2645.
24. Fossá S, Stenning S, Gerl A, Horwich A, Clark P, Wilkinson P et al. Prognostic factors in patients progressing after cisplatin-based chemotherapy for malignant non-seminomatous germ cell tumours. *British Journal of Cancer* 1999; 80: 1392-1399
25. Einhorn L, Williams S, Chamness A, Brames MJ, Perkins SM, Abonour R. High-Dose Chemotherapy and Stem-Cell Rescue for Metastatic Germ-Cell Tumors. *N Engl J Med* 2007; 357:340-348.
26. Ronnen E, Kondagunta G, Bacik J, Marion S, Bajorin D, Sheinfeld J. Incidence of late-relapse germ cell tumor and outcome to salvage chemotherapy. *J Clin Oncol*. 2005;23(28):6999-7004.

Financiamiento

El presente trabajo de investigación fue financiado por los autores.

Declaración de conflictos de intereses: Los autores declaran que no existen potenciales conflictos de intereses con esta investigación.

Bioética y Paciente Terminal: Actitud del Médico Oncólogo

Bioethics and the terminal patient: Attitude of the medical oncologist

Crispín Dionicio ¹

RESUMEN

Introducción Estudio descriptivo transversal que evalúa las actitudes que los oncólogos clínicos toman frente al paciente con cáncer terminal desde el aspecto bioético. **Métodos** Participaron 25 oncólogos clínicos con más de 5 años de experiencia, en una encuesta anónima, voluntaria y previamente informada del motivo, entre el 01 y el 30 de abril 2013. **Resultados** Las respuestas fueron agrupadas en relación a los Principios Bioéticos, el 88% de los participantes prefiere controlar el dolor, hidratación y sedación en los pacientes con cáncer terminal, pero un porcentaje importante (36%) prefiere no dar alimentos al final de la vida. La gran mayoría de los encuestados no usan medidas desproporcionadas como la intubación endotraqueal (100%) y/o reanimación cardiopulmonar (92%). El 100% de los oncólogos clínicos informa a los pacientes y/o familiares sobre el significado de la terapia paliativa y el estado del proceso de la enfermedad. Del 96% al 100% de los familiares permite una "muerte digna humana" para el paciente. Encontramos problemas éticos como el deseo de acabar con el sufrimiento del paciente terminal en el 76%, que no se efectiviza porque la Ley Peruana y el Código de ética y Deontología del Colegio Médico lo impide y sanciona.

ABSTRACT

Introduction Cross-sectional study assessing the attitudes that clinical oncologists take against terminal cancer patient from the bioethical aspect. **Methods** Twenty five clinical oncologists with over 5 years of experience in an anonymous survey, voluntary and informed in advance of the motive, between april 1st to april 30th 2013. **Results** Responses were grouped in relation to Bioethics Principles, 88% of participants preferred to control pain, hydration and sedation in patients with terminal cancer, but a significant proportion (36%) preferred not to give food at this stage. The vast majority of respondents did not use disproportionate measures such as endotracheal intubation (100%) and / or cardiopulmonary resuscitation (92%). A hundred percent of clinical oncologists informed patients and / or family about the meaning of palliative therapy and status of the disease process. From 96% to 100% of family members allow a "dignified human death" for the patient. We found ethical issues like the desire for ending the suffering of terminally ill patients in 76%, that was not achieved because the peruvian law and the Code of Ethics and Deontology of the Medical College prevents it.

Palabras clave: *Paciente terminal, oncólogo, principios bioéticos, problemas éticos.*

Keywords: *Terminal patient, oncologist, bioethical principles, ethical problems.*

Afiliaciones:

1, Oncosalud - Auna.

Autor para correspondencia:

Crispín Dionicio

Oncosalud - Auna.

Av. Guardia Civil 57. San Borja - Lima- Perú

Teléfono: 513 7900

Email: cdionicio@oncosalud.pe

Lima 41 – Perú

Recibido el 10 de marzo de 2014

Aceptado para publicación el 10 de junio de 2014

INTRODUCCIÓN

El cáncer es un problema de salud pública a escala mundial debido a su elevada incidencia y mortalidad; según GLOBOCAN la incidencia y mortalidad globales por cáncer es de 150,7 y 78,3 por cien mil habitantes en Lima – Perú y constituye la segunda causa de muerte después de las enfermedades transmisibles, representando el 18,8% de todas las defunciones.¹

Esta elevada mortalidad significa que más del 50% de los pacientes con cáncer presentarán

enfermedad oncológica terminal², es decir, una enfermedad avanzada, progresiva, incurable y mortal, donde ya no es posible un tratamiento curativo para el cáncer (cirugía, radioterapia, quimioterapia o cualquier otro tipo de terapia curativa) y cuya indicación son los cuidados paliativos.³

La Organización Mundial de la Salud (OMS) define a los cuidados paliativos como «el enfoque que mejora la calidad de vida de pacientes y familias que se enfrentan a los problemas asociados con enfermedades amenazantes para la vida, a través

Dionicio

de la prevención y alivio del sufrimiento, por medio de la identificación temprana y la impecable evaluación y tratamiento del dolor y otros problemas físicos, psicosociales y espirituales». ^{2,4}

Los cuidados paliativos mejoran la calidad de vida de los pacientes y sus familiares, controlando principalmente el dolor y los demás síntomas, y proporcionando apoyo espiritual y psicológico desde el momento del diagnóstico hasta el final de la vida y durante el duelo. ^{3,4}

La Organización Mundial de Salud y las diferentes Sociedades de Cuidados Paliativos, tanto Americanas, Europeas, Latinoamericanas y la Peruana, concuerdan sobre las características de la enfermedad terminal ⁴⁻⁶ (tabla 1).

Ello sumado a los derechos de los pacientes en estado terminal, muestra que no sólo es importante comunicar al paciente y/o familia, sino “saber comunicar”, respetando el nivel social y cultural, costumbres, hábitos y religión, mostrando una actitud madura, segura, firme, a la vez afectuosa y cálida, que inspire confianza de por sí y por la solidez de sus conocimientos actualizados. ^{2,7,8}

Conley, 1981 describe que “la ética es una parte integral del manejo completo del enfermo con cáncer. Ella tiene que ver con el carácter del médico, su formación, su entrenamiento, su sensibilidad para apreciar lo que es correcto en el manejo de los problemas potencialmente fatales” ⁹

En esta difícil tarea de la profesión, la ética y los principios bioéticos nos ayudan a encontrar el sentido del mejor camino de las decisiones que tomemos. ¹⁰⁻¹²

Expertos en cuidados paliativos señalan que, cuando consideran que el proceso es irreversible y terminal, según los indicadores científicos objetivos, abandonan la idea de curar y se dedican a prestar su apoyo a los allegados del enfermo, con las exigencias de ciencia, competencia y humanidad, que consisten en aliviar y consolar, procurando el mayor bienestar físico y espiritual del paciente. ¹³

En estas situaciones el médico se enfrenta a una amplia variedad de problemas (físicos, espirituales, emocionales y financieros), que afectan tanto al paciente como a la familia. Las posibles reacciones del paciente con deterioro físico y psíquico, son de agresividad, rebeldía, resentimiento, temor, negación, estado depresivo o aceptación de la realidad imperante. ^{4,10,13,14}

Tomar decisiones frente a esta realidad, muchas veces es difícil y plantea sin lugar a dudas, problemas clínicos y éticos. Obviamente no existe acto médico de ninguna clase y en cualquier especialidad, sin componente ético; pero los dile-

Tabla 1. Características de la enfermedad terminal

Características de la enfermedad terminal
Presencia de una enfermedad avanzada, progresiva e incurable,
Falta de posibilidades razonables de respuesta al tratamiento específico,
Presencia de numerosos problemas o síntomas intensos, múltiples, multifactoriales y cambiantes;
Gran impacto emocional en el paciente, familia y equipo terapéutico, muy relacionado con la presencia, explícita o no, de la muerte,
Pronóstico de vida inferior a 6 meses.

mas que surgen en la atención de cualquier paciente, se intensifican cuando se trata del paciente con cáncer. ^{2,10}

La adecuada elaboración y lectura de la historia clínica por el oncólogo constituye el cimiento para hacer un diagnóstico y tratamiento correctos ²; los beneficios que de ello se deriven repercutirán en el paciente y su familia, permitiendo con el concurso de otros especialistas un mejor abordaje y planificación sobre la atención al final de la vida, lo cual se traduce en una mejor calidad de vida. ¹⁵ El tiempo empleado en este proceso dinámico, es pilar para una relación más humana y cálida, que transmite confianza y esperanza, por parte del paciente y la familia, aceptando las indicaciones; y del médico poniendo una buena actitud al manejar temores propios y la compasión que surgen dada la circunstancia.

Más del 50% de los pacientes con cáncer desarrollan cáncer terminal. Su manejo es complejo y se debe enfocar a los síntomas físicos y emocionales, con extensión a sus familiares. En un estudio de 875 encuestados de la Sociedad Europea de Oncología Médica (ESMO), el 74,5% mencionó que el oncólogo es el más indicado para coordinar el cuidado de la terapia paliativa, pero que el 35,2% no tiene capacidad para aconsejar a los familiares sobre los cuidados terminales y el 10% tuvo la sensación de fracaso terapéutico. Este tipo de estudios propicia programas de apoyo educacionales a fin de mejorar la atención del cáncer terminal como un proceso normal, promoviendo la disminución de la carga emocional del médico, debido a que el impacto negativo del paciente terminal sobre él (asociado a su bajo nivel de preparación) promueve su apoyo por la eutanasia o el suicidio asistido. ²

La ética al final de la vida, estudia los principios y consideraciones en el abordaje médico de estos pacientes. Se distinguen tres actitudes médicas en el tratamiento de un paciente con cáncer terminal: la eutanasia, sugiere anticipar la muerte para aliviar el sufrimiento, la distanasia, que mediante la intervención terapéutica prolonga el sufrimiento en su afán de conservar la vida biológica en un

Dionicio

paciente terminal y la ortotanasia o muerte digna, que consiste en el soporte vital con el uso de medios proporcionados u ordinarios, el alivio del dolor, la compañía familiar (entorno) y el cuidado espiritual.^{11,14,16}

Para entender mejor los dilemas de la ética médica ante las opciones vida-muerte, es indispensable conocer en detalle el caso para un buen análisis en función de la realidad biológica de los pacientes. Una situación crítica desde el punto de vista biológico, es un proceso repentino como un paro cardíaco en una persona sana y que puede ser reversible o irreversible; en cambio en los procesos crónicos no repentinos, como sucede en los pacientes con cáncer que no han respondido a una terapia efectiva estándar, la enfermedad destruye la vida poco a poco, y se debe decidir qué pacientes son candidatos para los servicios de cuidados intensivos de una institución de salud.¹⁷

Las actitudes de los diferentes actores (médico, paciente, familia y público en general) hacia las intervenciones al final de la vida, fueron positivas hacia el control efectivo del dolor y el retiro de la terapia de soporte inútil, que prolonga la vida pero con sufrimiento. Estas actitudes pueden ser influenciadas por la incertidumbre acerca del pronóstico, las creencias religiosas y las circunstancias legales.¹⁸

Al respecto, otros estudios polemizan acerca de la influencia no sólo del estado del paciente sino también de las características de los médicos, su religión, la especialidad, la confianza del manejo de los síntomas, experiencia clínica en cuidados paliativos de enfermos terminales y grado de desgaste profesional. Comentan también que la sedación paliativa para aliviar los síntomas en la etapa de cáncer terminal, es con frecuencia realizada por los médicos de Japón, pero no debe ser considerada una terapia estándar en el manejo hasta que se hayan asegurado las otras medidas de soporte.¹⁹

Sin duda, la bioética es una herramienta poderosa que ayuda a encontrar un sentido en el quehacer humano. Por eso, los profesionales de la salud y en particular los médicos oncólogos, debemos incorporar los Principios Bioéticos en la atención del paciente, lo cual se reflejará en una actitud más favorable al momento de tomar decisiones.^{11,13,14}

MÉTODOS

Diseño del estudio

El diseño del estudio es descriptivo transversal. Se realizó una encuesta a médicos oncólogos clínicos con respecto a temas éticos sobre la actitud que toman en la atención del paciente con cáncer terminal.

Tabla 2. Derechos del paciente terminal.

Derechos del paciente terminal
1. El enfermo terminal tiene derecho a vivir hasta su máximo potencial físico, emocional, espiritual, vocacional y social, compatible con el estado resultante de la progresión de la enfermedad.
2. A vivir independiente y alerta.
3. A tener alivio de su sufrimiento físico, emocional, espiritual y social, siendo la meta que se debe alcanzar el máximo confort posible para el paciente.
4. A conocer o rehusar el conocimiento de todo lo concerniente a su enfermedad y a su proceso de morir.
5. A ser atendido por profesionales sensibles a sus necesidades y temores en su proceso de aproximación a la muerte, pero competentes en su campo y seguros de lo que hacen.
6. A ser el eje principal de las decisiones que se tomen en la etapa final de la vida.
7. A que no se le prolongue el sufrimiento indefinidamente, ni se apliquen medidas extremas y heroicas para sostener sus funciones vitales.
8. A hacer el mejor uso creativo posible de su tiempo, de sus compromisos.
9. A que las necesidades y temores de sus seres queridos sean tenidos en cuenta antes y después de su muerte.
10. A morir con dignidad, tan confortable y apaciblemente como sea posible.

Diseño de la encuesta

Se elaboró una encuesta anónima empleando la escala de Lickert, la cual constó de 18 preguntas. Los participantes (oncólogos clínicos) voluntarios fueron informados acerca de los objetivos del estudio y encuestados entre el 01 al 30 de abril del 2013.

En el diseño de la encuesta se consideró mostrar las definiciones básicas del tema a fin de evaluar las actitudes que frente a situaciones concretas adoptaban los médicos oncólogos clínicos. Se consignaron las siguientes definiciones: cáncer terminal, medios terapéuticos proporcionados y desproporcionados, distanasia, ortotanasia y en forma indirecta eutanasia ("como médico sólo he pensado acabar con el sufrimiento del paciente"), del mismo modo los sentimientos que el médico presenta durante la atención médica, como angustia, negación o renuncia a la asistencia y cuáles son los signos o síntomas que lo afectan más.

El análisis fue realizado con la colaboración del equipo de coordinación Académica, Investigación y Bioestadística de Oncosalud.

Población de estudio

Se seleccionaron 25 médicos oncólogos clínicos con más de 5 años de experiencia laboral, de los Servicios de Oncología del Instituto de Enfermedades Neoplásicas (INEN), Hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen, Hospital Rebagliati Martins y Oncosalud, con criterios

Dionicio

uniformes en el manejo del cáncer terminal.

Análisis estadístico

Se presentan estadísticas descriptivas, agrupadas en relación a los principios bioéticos. La encuesta tiene el formato Likert, pero para el análisis se ha utilizado el formato de análisis de frecuencias.

RESULTADOS

El rango de edades de los encuestados fue de 42 a 69 años, 4(16%) eran de sexo femenino y 21(84%) de sexo masculino. El 4%(1) contaba con 5 a 10 años de experiencia profesional, 12%(3) con 10 a 15 años y el 84%(21) con más de 15 años.

En relación al estado afectivo del médico, el 84% (21) de los encuestados, refirió haber sentido angustia durante la atención del paciente con cáncer terminal. El 52%(13) de los médicos, mencionó que de los 5 primeros signos o síntomas, la asfixia y disnea les causaron mayor impacto, seguido de dolor intratable en el 40%(10), hemorragia en el 16%(6) y finalmente delirio en el 12%(5) (tabla 3).

De acuerdo a los principios de la bioética:

1. Principio de No Maleficencia

El 88%(22) de los encuestados está de acuerdo en controlar el dolor, hidratación y sedación. El 64% (16) está de acuerdo en controlar el dolor, hidratación, sedación y alimento, sin embargo el 36% (9) no.

El 92%(23) de los encuestados ha utilizado analgesia o sedación profunda (sin pensar en la eutanasia). El 64%(16) no practica distanacia y el 36%(9) alguna vez lo hizo. El 68%(17) de los médicos pensaron (sin efectivizarse) en acabar con el sufrimiento del paciente. El 100%(25) de los encuestados no son partidarios o no practican intubación endotraqueal. El 96%(24) no son partidarios o no practican reanimación cardiopulmonar y sólo el 4%(1) lo ha hecho.

2. Principio de Autonomía

El 100%(25) de los encuestados informan o explican al paciente y/o familia sobre la terapia así como el estado actual de la enfermedad. El 76% (19) de los médicos encuestados, informó haber recibido el pedido del propio paciente para acabar con su sufrimiento; así mismo el 84%(21) refirió haber recibido el pedido del familiar o representante del paciente.

3. Principio de Beneficencia

El 96% (24) de los encuestados son partidarios de ir retirando progresivamente algunos medicamentos, que al conocimiento del médico están demás en la etapa del cáncer terminal, sin embargo cuando los pacientes tienen pocos días restantes de vida, el 100%(25) está de acuerdo.

4. Principio de Justicia

Podemos observar que el 52%(13) de los encuestados no pensaron ni renunciaron a la atención del paciente, el 24%(6) transfirió el caso a otro médico, el 20%(5) sólo pensó en renunciar (sin efectivizarse) y 4%(1) negó la asistencia médica.

Tabla 3. Cinco principales signos y síntomas que afectan al médico (menor puntaje implica mayor afectación)

	Puntaje	Como causa principal	
		n	%
1. Asfixia	41	13	52
2. Disnea	48	13	52
3. Dolor intratable	53	10	40
4. Hemorragia	66	6	16
5. Delirio	86	3	12

DISCUSIÓN

En el cáncer terminal, cuando ya no es posible usar el término curar sino, controlar los síntomas; los cuidados paliativos son la alternativa para un manejo integral tanto del paciente como del entorno familiar.^{3,4,13,15,20}

En esta etapa el paciente entra, según dice **Diego Gracia (1994)**, en una desintegración biológica progresiva y el adecuado conocimiento de la misma orienta la respuesta para resolver el conflicto o el dilema vida-muerte¹⁷, evitando largas hospitalizaciones o la muerte en unidades de patología aguda¹⁵ así como mayor sufrimiento para el paciente y la familia, disminuyendo los costos económicos, físicos, espirituales y sociales.^{16,20}

No cabe duda la influencia del estado de ánimo del profesional al respecto, así, hemos encontrado que el cáncer terminal causa angustia (ansiedad, miedo) en un 84% (21 de los 25 encuestados) (Tabla 1), contrastable con lo reportado por **Cherny y Catane (2003)**² donde un tercio de 895 encuestados refirieron que "se sentían emocionalmente afectados por tener que tratar con demasiadas muertes", ello asociado a un bajo nivel de preparación que

Dionicio

repercute en la comunicación con los paciente y sus familias en la atención al final de la vida.¹⁹ También se ha evaluado el estado crítico de los síntomas y signos que los pacientes presentan al final de la vida y que afectan al facultativo. Los síntomas de mayor afectación (asfixia, disnea, dolor intratable, hemorragia y delirio) son comparables con lo reportado por el grupo Europeo² y el grupo del National Cancer Institute de USA²⁰ quienes señalan a la disnea, asfixia y delirio como principales síntomas al final de la vida.

¿Cuáles son nuestras obligaciones morales ante situaciones del final de la vida? Ello se puede responder, partiendo de los principios de la bioética.

Con respecto al Principio de No Maleficencia, el control del dolor por todos los oncólogos clínicos es algo tácito, desde su formación y por su experiencia profesional (96% en nuestro estudio). En cuanto a la hidratación no hay discrepancia como uso básico en el control de los síntomas al final de la vida.^{3,4,20,21}

La sedación se plantea como una medida terapéutica paliativa en el enfermo terminal cuando hay un sufrimiento desproporcionado y los demás tratamientos se han mostrado ineficaces. La sedación no es una opción de tratamiento obligada, no es siempre necesaria ni siquiera conveniente.^{3,13,19} Para la supresión del dolor y sedación es frecuente el uso de morfina que muchas veces produce la supresión de la conciencia interpretándose como una forma de eutanasia. Ante esta inquietud cabe recordar el principio de doble efecto, porque la morfina busca aliviar el dolor (efecto positivo) y la sedación (efecto negativo).^{14,16} El uso de morfina en cáncer terminal es terapia de rutina en la escalera analgésica. En cuanto al uso de algún tipo de sedación, nuestros resultados (88% (22)) son comparables al del grupo japonés donde reportan su uso hasta un 89% (de 697) como sedación paliativa¹⁵ y en cuanto a la sedación profunda encontramos similares resultados 92% de 23. En el grupo del National Cancer Institute sobre un total de 1207 admisiones en la unidad de cuidados intensivos se usó sedación en un 15%, siendo las indicaciones más comunes el delirio en 82% y disnea en 6%. No existe aún mucha claridad sobre la sedación paliativa, por lo que continúan las discusiones de las asociaciones de cuidados paliativos europeas y americanas.²⁰

La nutrición incrementa el riesgo de aspiración y disnea, náuseas, vómitos y diarreas por mala absorción y la hidratación con Dextrosa al 5% bloquea la acetonemia producida por el ayuno en el

paciente terminal, aliviando el hambre, disminuyendo el malestar y produciendo analgesia.²¹ El 64% (16) de nuestros encuestados están de acuerdo en dar alimentos, cifra inferior comparada con profesionales jóvenes de nuestro país que en el 98% (de 54 médicos) indican alimentos.²² Lo ideal, sería discutir por adelantado las opciones de nutrición para el final de la vida y proporcionar información, tanto al paciente como a la familia, sobre todas las opciones de nutrición y sus consecuencias.²⁰

Estos hechos revelan, que la atención óptima de los pacientes con cáncer terminal es compleja y requieren un mejor enfoque para controlar mejor los síntomas físicos y emocionales.²

El derecho a morir con dignidad es tema candente en el debate bioético contemporáneo relacionado con el final de la vida humana. Muchos abogan por una "muerte digna" y en situaciones extremas la eutanasia y asistencia al suicidio representan actos de compasión, negarse sería una forma de maleficencia. La respuesta alternativa son los cuidados paliativos con un abordaje integral del enfermo terminal, en sus diferentes dimensiones: física, psicológica espiritual y social. Supone además considerar el acto de morir como un acto humano.^{12,16,17}

Sucesivamente veremos los actos desproporcionados que día a día causan polémicas en el campo de la bioética.

El 36% de los encuestados respondieron haber practicado distanasia como un acto desproporcionado de encarnizamiento terapéutico no obstante los más de 10 años (96%) de experiencia profesional en el manejo del cáncer, en contraste con profesionales jóvenes en nuestro grupo (29% de 54 médicos). Otro punto controversial es el pensar en terminar con el sufrimiento del paciente (68%), ello sin efectivizarse probablemente en relación a valores morales propios o por el conocimiento de las prohibiciones de nuestras Leyes y del Código de ética y Deontológica del Colegio Médico del Perú.

Ninguno de nuestros encuestados manifestó haber llevado a cabo intubación endotraqueal y sólo el 4% (1) practicó reanimación cardio pulmonar (actos desproporcionados). En un trabajo nacional con profesionales jóvenes, el 7% de 54 médicos manifestaron intentar medidas extraordinarias y el 93% practicaban la ortotanasia. Definitivamente la información al entorno familiar sobre la intubación endotraqueal y la reanimación cardio pulmonar

Dionicio

tiene un rol importante, aparentemente hay claridad para no practicarlas en esta etapa de la vida. De lo contrario estaría relacionada con una calidad de vida más precaria para el paciente y una peor adaptación para el duelo por los seres queridos sumado a un costo elevado e innecesario.²⁰

Una vez más, la recomendación es discutir por adelantado en forma apropiada con sus familiares, representantes y equipo de atención médica.^{20,21}

El Principio de Autonomía, se evaluó en nuestro estudio partiendo del hecho que el 100% de los médicos informan al paciente o familia sobre la terapia paliativa y también sobre el estado actual del proceso del cáncer. Este es un derecho que tienen los pacientes de conocer lo relativo al diagnóstico y pronóstico de su enfermedad para tomar una decisión.⁷ Sin embargo, es importante saber interpretar el sufrimiento del paciente, entendiendo que no todo lo que solicite será un derecho dentro de su autonomía, y tomando en cuenta lo que dice **Diego Gracia**, “cuando una persona dice quiero morir generalmente está diciendo quiero vivir de otra manera”, lo que significa que algunas obligaciones morales básicas están poco atendidas.¹⁷

El Principio de Beneficencia, se reflejó en que muchos pacientes con cáncer terminal en forma simultánea con el manejo del dolor, hidratación y sedación paliativa, reciben albúmina, corticoides, cardiotónicos, reguladores de la presión arterial y vitaminas ya sea por influencia familiar o del paciente o por decisión médica como consecuencia de la falta de conocimiento acerca de la enfermedad y de una mala información del estado concreto del paciente. Como consecuencia, inútilmente propiciamos el sufrimiento o la agonía del paciente.^{13,17,21}

En lo concerniente al Principio de Justicia, podemos ver que probablemente existirán muchos factores para no asistir o renunciar a la asistencia de un paciente, muchas veces por viajes, otras por agotamiento o simplemente por no querer involucrarse. Al respecto, conocidos profesores de bioética mencionan que “el médico no puede ni debe renunciar a su técnica”. Con lo cual se sobreentiende la “obligatoriedad de la asistencia al moribundo, como imperativo forzoso de no abandonar al paciente”.¹³

El principio de no abandono nos recuerda que, salvo casos graves, sería éticamente reprobable abandonar a un paciente porque éste rechace determinadas terapias, aún cuando el médico lo considere inadecuado.¹⁶

Podemos concluir que el 84%(21) de los médicos presentaron angustia durante el manejo del cáncer terminal, los signos de mayor afectación son la asfíxia, disnea, dolor intratable, hemorragia y delirio.

Teóricamente estos hechos podrían afectar negativamente las decisiones terapéuticas y desproporcionarlas, efecto que aparentemente es contrarrestado por la experiencia en la especialidad (mayor de 5 años en el 96%) evidenciada en el retiro progresivo de los medicamentos no útiles en el 100%(25) y el no uso de los procedimientos desproporcionados (no intubación endotraqueal en el 100%(25) y no reanimación cardiopulmonar en el 96%(24). Se aprecia claridad en el manejo del cáncer terminal.

En el estudio priman las decisiones terapéuticas dirigidas al control del dolor, hidratación y sedación paliativa, con una tendencia al no uso de la nutrición. La presión del entorno familiar podría jugar un rol importante para mantener un porcentaje alto del uso de la alimentación en la etapa final de la vida. Una preparación anticipada es de rigor.

Existe un alto porcentaje de médicos que presentan sentimientos de compasión frente a la atención de los pacientes en etapa terminal, manifestado por el pensamiento de querer acabar con el sufrimiento del paciente; donde lo más prudente ha sido buscar otras alternativas de ayuda, ya que adelantar la muerte está penalizada por el Código Penal Peruano y el Código de Ética y Deontología del Colegio Médico del Perú.

Todos los facultativos informan al paciente y/o familiares sobre la fase terminal y el estado del proceso de la enfermedad. Esta comunicación tiene un rol importante en la búsqueda de consensos en los dilemas éticos al final de la vida y también en la aceptación prudente del retiro de los medicamentos y procedimientos desproporcionados.

Pensamos que esta revisión debería ser tomada en cuenta por los Comités de ética de las Instituciones donde laboran los facultativos y el Comité de ética del Colegio Médico del Perú, por tener una misión consultiva, deliberativa y normativa.

Para aliviar el sufrimiento del paciente con cáncer terminal es necesario propiciar una educación sistemática, continua, acerca de las habilidades necesarias.

El fomento de los conceptos de los Principios de la Bioética en todas las etapas de la atención del

paciente con cáncer, no sólo a nivel terminal, propiciará una mejor calidad de vida del mismo, con un ahorro económico y menor costo social.

El conocimiento adecuado de la historia clínica del enfermo terminal, es útil para enfrentar los problemas o dilemas éticos que surgen en esta etapa final.

Las actitudes a tomar siempre se deben conversar por adelantado de forma apropiada con los familiares o representantes y el equipo de atención médica, ya que evitan las confrontaciones, favorecen los consensos y evitan el sufrimiento del paciente.

Para una eficacia, eficiencia y efectividad en el quehacer médico para el soporte del paciente con cáncer terminal, son necesarios el compromiso del entorno familiar, la sociedad e instituciones; de otra forma ello se constituiría en un acto no proporcionado, escenario de una "muerte no digna".

BIBLIOGRAFÍA

1. Ferlay J, Shin HR, Bray F, et al. GLOBOCAN 2008 v1.2, Cancer Incidence and Mortality Worldwide: IARC Cancer Base No. 10 [Internet]. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer, 2010. Available from: <http://globocan.iarc.fr>. Accessed May 2011.
2. Attitudes of medical oncologists toward palliative care for patients with advanced and incurable cancer: report on a survey by the European Society of Medical Oncology Taskforce on Palliative and Supportive Care. ESMO Palliative Care Survey/Cherny and Catane. *CANCER*. 2003; 98:2502-2510.
3. Tutt B. Los cuidados paliativos pueden ofrecer beneficios para la supervivencia. *Oncolog*. 2012. Accesible en: <http://www2.mdanderson.org/depts/oncolog/sp/articles/12/2-feb/2-12-2.html>
4. Grupo de Trabajo de la Guía de Práctica Clínica sobre Cuidados Paliativos. Guía de Práctica Clínica sobre Cuidados Paliativos. Madrid: Plan Nacional para el SNS del MSC. Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias del País Vasco; 2008. Guías de Práctica Clínica en el SNS: OSTEBA N° 2006/08 Accesible en: <http://www.guiasalud.es/egpc/cuidadospaliativos/>
5. De Lima L, Perez-Castells M, Berenguel M, Monti C, Aguilar A, Ahumada M et al. Indicadores de Cuidado Paliativo ALCP. 2013. 1a edición. Houston: IAHP Press.
6. Sociedad peruana de Cuidados Paliativos. <http://paliativosperu.org/index.html> (spcuidadospaliativos@hotmail.com)
7. González C, Durán T, Casals I, Lugones M, Castro T. Reflexiones en torno a los problemas éticos y bioéticos en el tratamiento del paciente con VIH/SIDA. *Rev Cubana Med Gen Integr* [revista en la Internet]. 2009; 25. Accesible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_

- arttext&pid=S0864-21252009000300012&lng=es.
8. Sánchez M, Gonzales C. Reflexiones en torno a los problemas éticos y bioéticos en el tratamiento del paciente en fase terminal. *Rev. Cub. Med. Gen. Integr*. 2009; 25. Accesible en: http://bvs.sld.cu/revistas/mgi/vol_25_4_09/mgi10409.htm.
9. Gómez M. Título de experto en ética médica: 21 Cuestiones Éticas al final de la vida. FFOMC. 2011. Accesible en: http://www.ffomc.org/CursosCampus/Experto_Etica_Medica/U21%20CUESTIONES%20ETICAS%20AL%20FINAL%20DE%20LA%20VIDA.pdf.
10. Conley J. Ethics in head and Neck Surgery. *Arch.Otolaryngology*. 1981; 107: 655-657.
11. Bertrán J, Collazo E, Gêrvas J, González P, Gracia D, Júdez J, et al. Guías de Ética en la práctica Médica. Intimidación, confidencialidad y secreto FFOMC. 2005. Accesible en: http://www.fcs.es/docs/publicaciones/guia_final_pdf.pdf
12. Beauchamp T, Childress J. Principios de ética biomédica. Barcelona. Masson, 1999.
13. Astudillo W, Casado A, Clave E, Morales A. Dilemas éticos en el final de la vida. *SOVPAL*, 2004.
14. Fermín García Marcos. Ética en el tratamiento de pacientes con Cáncer. *Cuadernos de Bioética*. 1998; 9:246-257.
15. León F. Bioética de la atención de enfermería al enfermo terminal. *NOVA*. 2003; 1:24-31.
16. Aabom B, Kragstrup J, Vondeling H, Bakkeiteig L, Stovring H. Defining Cancer Patients As Being in the Terminal Phase: Who Receives a Formal Diagnosis, and What are the Effects?. *JClinOncol*. 2005; 23:7411-7416.
17. Taboada P. El Derecho a Morir con Dignidad. *Acta Bioethica*. 2000; 6:94-101. Accesible en: http://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1726-569X2000000100007
18. Diego Gracia Guillen. Dilemas actuales de la ética médica ante opciones vida-muerte. *Cuadernos de Sección. Ciencias Médicas*. 1994; 3:143-154. Accesible en: www.euskomedia.org/PDFAnlt/osasunaz/03/03143154.pdf
19. Yun Y, Han K, Park S, Park B, Cho C, Kim S, et al. Attitudes of cancer patients, family caregivers, oncologists and members of the general public toward critical interventions at the end of life of terminally ill patients. *CMAJ*. 2011; 183:E673-9.
20. Morita T, Akechi T, Sugawara Y, Chihara S, Uchitomi Y. Practices and attitudes of Japanese oncologists and palliative care physicians concerning terminal sedation: a nationwide survey. *J Clin Oncol*. 2002; 20:758-64. National Cancer Institute: PDQ® Etapa final de la vida. Bethesda, MD: National Cancer Institute. Última actualización: <07/18/2014>. Disponible en: <http://www.cancer.gov/espanol/pdq/cuidados-medicos-apoyo/etapafinal/healthprofessional>
21. Tsuchida M, Bandrés M. Actitudes de los Médicos Residentes sobre la Enfermedad Terminal. Los cuidados al final de la vida. *Rev. Per. Soc. Med. Intern*. 2002; 15:200-204.
22. Hernández G, González V, Fernández L, Infante O. Actitud ante la muerte en los médicos de familia. *Rev Cubana Med Gen Integr*. 2002; 18:22-32.

Financiamiento

El presente trabajo de investigación fue financiado por el autor.

Declaración de conflictos de intereses: El autor declara que no existen potenciales conflictos de intereses con esta investigación.

Percepción de los Oncólogos Investigadores frente a los Dilemas Éticos en Ensayos Clínicos Multicéntricos en el Perú

Perception of Researcher Oncologists facing Ethical Dilemmas in Multicentric Clinical Trials in Peru

Alfredo Aguilar¹

RESUMEN

Introducción La globalización de los ensayos clínicos ha permitido su desarrollo particularmente en países con economías emergentes, principalmente patrocinados por la industria farmacéutica. Esta migración de la investigación clínica ha traído consigo que se debatan aspectos éticos, ya que muchos de los productos estudiados serán comercializados en poblaciones diferentes, en contra de los principios de riesgo-beneficio que debe primar en las investigaciones biomédicas. El objetivo de este estudio fue describir las percepciones de los oncólogos peruanos dedicados a la investigación clínica con respecto a los dilemas éticos de la investigación clínica multicéntrica. **Métodos** Se realizó una encuesta anónima de 15 preguntas en las que participaron 46 oncólogos, los que desarrollaron una encuesta en línea (*encuestafacil.com*), que tuvo lugar entre el 01 y el 15 de abril del 2013. Se realizaron estadísticas descriptivas y la prueba Chi-cuadrado o test exacto de Fisher (cuando correspondía) para evaluar la asociación entre variables categóricas. Se utilizó un $P < 0,05$ para denotar diferencias estadísticamente significativas. **Resultados** Se observó que el 62,5% de investigadores no estaba conforme con los procedimientos habituales de los ensayos clínicos multicéntricos, 25% no está de acuerdo con la burocracia en los comités de ética y con los acuerdos de confidencialidad. Casi la mitad (41,7%) perciben que la investigación clínica que realizan probablemente no beneficie a la población que evalúan. Estos dilemas éticos no se vieron afectados por los años de experiencia en la profesión o la experiencia en investigación, relatada por la cantidad de ensayos clínicos en los que han participado. Una buena proporción de los investigadores que se dedican a este tipo de investigación está consiente de diversos dilemas éticos con respecto a la ejecución de la investigación clínica multicéntrica.

ABSTRACT

Introduction The Clinical trials globalization has enabled its development particularly in countries with emerging economies, mainly sponsored by the pharmaceutical industry. This migration of clinical research has brought ethical issues that are being discussed, as many of the studied products started to be marketed in different populations, contrary to the risk-benefit principles that should prevail in biomedical research. The aim of this study was to describe the perceptions of Peruvian oncologists dedicated to clinical research regarding ethical dilemmas in multicenter clinical research. **Methods** A 15-question anonymous survey was conducted, it involved 46 oncologists, who developed an online survey (*encuestafacil.com*), between april 1st to april 15th 2013. Descriptive statistics and Chi-square test or exact test were performed Fisher (when appropriate) to assess the association between categorical variables. $P < 0,05$ was used to stablish statistically significant differences. **Results** It was observed that 62,5% of researchers are not satisfied with the usual procedures of multicentric clinical trials, 25% disagree with the bureaucracy in ethics committees and confidentiality agreements. Almost half (41,7%) perceive that clinical research performed, will probably not benefit the population evaluated. These ethical dilemmas were not affected by years of experience in the profession or research experience related to the number of clinical trials in which they have participated. A good proportion of researchers who are engaged in this type of research is aware of various ethical dilemmas regarding the implementation of multicentric clinical research.

Palabras clave: Dilema ético, investigación clínica multicéntrica.

Keywords: Ethical dilemma, multicentric clinical trial.

Afiliaciones:

1, Departamento de Oncología Médica. Oncosalud-Auna.

Autor para correspondencia:

Alfredo Aguilar
Departamento de Oncología médica.
Oncosalud - Auna
Av. Guardia Civil 571, San Borja
Lima 41 - Perú
Teléfono: ++511 5137900
Email: aaguilar@oncosalud.pe

Recibido el 17 de abril de 2014

Aceptado para publicación el 20 de mayo de 2014

INTRODUCCIÓN

A lo largo de la historia ha quedado explícita la necesidad de establecer pautas éticas, a la vez legalmente vinculadas, para que la investigación clínica se desarrolle sin dañar los derechos de los participantes. Es por ello que, los primeros tratados de bioética se refieren a la ética de la investigación y se orientan a la protección de los sujetos frente a la vulneración o el abuso.¹

Sopesar las consecuencias de la investigación, como el balance riesgo/beneficio referido a los sujetos participantes en un estudio, es una exigencia moral reconocida en muchos libros de autores internacionales y nacionales sobre la protección de los derechos humanos, los códigos deontológicos y los de buena práctica clínica. Igualmente es unánimemente aceptado el beneficio de la creación de comités y de fijar normas vinculantes -ética y científicamente rigurosas.

Los ensayos clínicos (EC) con medicamentos, bien diseñados y correctamente realizados, constituyen el mejor instrumento científico que tenemos para demostrar la eficacia y seguridad de una nueva intervención profiláctica, diagnóstica o terapéutica y sus resultados serán además tomados en cuenta por los actores de las políticas en salud.² Sin embargo, es imprescindible vincular la promoción de la investigación en seres humanos con el respeto a la dignidad, la protección de los derechos y el bienestar de las personas, sanas o pacientes que participen en un ensayo clínico, y velar por su integridad física y mental.

En el Perú, el cáncer es un problema de salud pública; presenta altas incidencias de neoplasias que son de interés para el desarrollo terapéutico de países desarrollados, razón por la cual nuestra población se convierte en un grupo adecuado para estas nuevas intervenciones. Para esto basta ver el número de estudios y patrocinadores registrados en el Instituto Nacional de Salud (INS).³

En este estudio descriptivo se ha analizado el nivel de información y dominio de libre ejercicio de un grupo significativo de oncólogos peruanos dedicados a la investigación. Se evalúa su grado de percepción frente al creciente efecto de la globalización en la tendencia de la industria farmacéutica que ha tomado como "core bussines" el trasladar el escenario de realización de sus ensayos clínicos hacia los países en desarrollo, originándose nuevas formas de dilemas éticos en este contexto.

Entre los autores que se han pronunciado acerca del tema, tenemos a Jesús Honorato, en el libro *Ensayos Clínicos en España* (2001); quien dice que los ensayos clínicos en fase III se deben realizar en pacientes y que el objetivo que con ello se debe

perseguir es curar o mejorar al paciente. Por lo tanto es fundamental separar la finalidad investigadora inherente al ensayo de la atención cuidadosa y pormenorizada para cada paciente. Es verdad, que pocos procedimientos han hecho tanto por los pacientes como los ensayos clínicos, pero en cada caso el paciente es lo primero. La participación de los pacientes en cada estudio implica la necesidad de obtener el consentimiento informado con todos los condicionantes que ello trae consigo para cada caso en particular, si el paciente puede comprender la información que se le brinda, así como su nivel de competencia y autonomía para aceptar o rechazar su participación en el estudio.⁴

Javier y Ana García-Conde, en su artículo *Humanización en la Asistencia Clínica Oncológica* (2005), sostiene que los ensayos clínicos en Oncología suponen investigaciones terapéuticas con fármacos que con bases sólidas intentan mejorar la evolución de distintos tipos de cáncer. Es imprescindible tener la intención y la convicción científica de que en toda investigación se desea contestar a una pregunta que se desconoce. Ello hay que realizarlo desde una actividad clínica-técnica y ética correctas. Todo ensayo en humanos requiere que la fase técnica esté correctamente diseñada y que el objetivo sea relevante. También es imprescindible un desarrollo correcto de todo el proceso. El enfermo que participa en uno de estos estudios desconoce cuál será el beneficio para él y sabe que en todo caso este será para otras personas. Los estudios aleatorizados desean mejorar el tratamiento con la rama experimental y existen datos sobre su posible eficacia. El investigador desconoce si el tratamiento experimental será mejor que el estándar. En caso de que así lo creyese no debería participar en ese estudio tanto en relación con la presunta eficacia superior como sobre los supuestos riesgos de la toxicidad.⁵

Felipe Aragón, en el artículo *Dilemas Éticos de la Investigación Clínica*, concluye que "la ética médica emerge con el surgimiento del médico" y que se desarrolla a la par de este. Actualmente la ética rige la investigación médica y todas sus aplicaciones. Los Comités de Ética nacionales o de la institución donde se realiza el estudio deben actuar como entes fiscalizadores. Los aportes de las investigaciones científicas realizadas en los hospitales de nuestro país han demostrado ser valiosas a nivel mundial cuando cumplen con los principios bioéticos y normas de metodología de la investigación y ética médica en la investigación científica. "Repercutiendo en la economía y la sociedad, favoreciendo el ahorro económico y causando bienestar a los pacientes y familiares".⁶

Guilhem y colaboradores; comentan que distintas organizaciones internacionales y muchos países han establecido pautas éticas mediante regulaciones y leyes para la protección de los

participantes en estudios clínicos. El abordaje de la problemática propia de cada ensayo involucra los puntos de vista ético, legal y científico así como distintos actores en el proceso de toma de decisiones.⁷

Fernando Lolos, plantea que “los dilemas éticos y los conflictos de interés económico, de poder y de prestigio exigen supervisar los trabajos mediante procedimientos formales, uniformes, transparentes e independientes de los investigadores y los patrocinadores”.⁸ Cuando la industria financia la investigación es posible que se puedan distorsionar los resultados primarios y muchas veces aplicar las normativas éticas adquiere dificultad.

La existencia de conflictos de interés, rivalidades, lucha por dinero o prestigio son factores que no se pueden entender como ausentes, pues la investigación es susceptible a las debilidades propias de la condición humana.

Susana Vidal, en su obra “Ética o Mercado, una decisión urgente. Lineamientos para el diseño de normas éticas en investigación biomédica en América Latina”, nos comenta que se deben establecer pautas éticas universales como un “estándar único” para el tratamiento de los sujetos de investigación, lo cual ha sido útil en estudios multicéntricos y fue el fundamento de la norma CIOMS.⁹

Sin embargo la FDA ha planteado el uso de un “doble estándar” para las investigaciones realizadas en países periféricos, a raíz de investigaciones realizadas en la transmisión vertical del SIDA en África.¹⁰

García-Romero y Casas- Martínez, relatan en su artículo “¿Falta de ética de la asociación médica mundial y de otros organismos internacionales?”, que en 1997, un grupo de médicos que emplearon como grupo control a mujeres embarazadas infectadas con VIH dentro de un estudio para evitar la transmisión perinatal del virus, y a las cuales se les administró un placebo, fueron denunciados por Lurie y Wolfe en la revista *New England Journal of Medicine*. Cuando se conoce de la existencia de medicamentos que presentan utilidad para determinado padecimiento, el uso de placebos que ponen en peligro la vida de un ser humano atenta sobre los principios bioéticos más elementales.¹⁰

La moral, propia de cada individuo, representa un concepto que difiere en contenido y sofisticación, ello significa que cada ser humano es capaz de autoregular su conducta de acuerdo a las normas que haya elegido seguir. Esta moral se ve influida cada vez que somos susceptibles de ser convencidos por las ideas, ejemplos y razones de otros seres humanos.¹¹

La investigación clínica, no es más que aquella actividad encaminada a conocer el posible carácter diagnóstico o terapéutico de una intervención o un producto en los seres humanos. Entendida solamente bajo un sentido científico técnico, “verdad” equivale a verificar o rechazar una hipótesis, construida a partir de la observación de la realidad.⁶ Las normas internacionales para la evaluación ética son, principalmente, textos que tienen un significado histórico como el Código de Nüremberg o la Declaración de Helsinki. Por un lado, las normas internacionales son expresión de un consenso pragmático entre naciones o entre actores sociales que actúan con uno u otro grado de representación nacional. En este sentido, el criterio último de legitimación del consenso pragmático es la autoridad que emana del poder fáctico que los interlocutores tienen en el debate histórico.¹²

En el año 2004 la FDA propuso reemplazar la Declaración de Helsinki (basada en el respeto a los derechos humanos) por las Guías de Buena Práctica Clínica de la Conferencia Internacional de Armonización que concentraba a los principales países productores de medicamentos. Ello con la intención de cambiar la tradicional moral de los médicos por una nueva visión de pretensión moral cuyo origen descansaba en la industria farmacéutica. En el contexto regional, la pobreza y desigualdad son el punto de partida para el análisis de las normas éticas, donde se observan situaciones repetidas de estigmatización, discriminación y marginación; por ejemplo la enfermedad de Chagas en nuestro país.¹²

La investigación clínica influye grandemente sobre la práctica asistencial y la identificación de factores y grupos de riesgo y la forma de evitarlos; ello es evidente, pues no es posible pensar en una investigación clínica de excelencia que no tenga reflejo práctico en la clínica diaria. La validez de este conocimiento necesita del método científico. Es claro que la investigación clínica debe entenderse en un contexto social global, donde el clínico debe conseguir la mayor eficiencia científica y técnica para responder a toda la problemática.¹³

Los estudios randomizados no pueden responder a cada interrogante respecto al tratamiento del cáncer. La randomización no es posible en cada grupo; los costos pueden ser prohibitivos y algunas realidades políticas pueden interferir. Los estudios controlados serían entonces el mejor método disponible para enfocar preguntas difíciles y controversiales en una forma que minimice la distorsión de los resultados.¹⁴

La globalización de los ensayos clínicos ha tornado atractiva la investigación en Latinoamérica, siendo el Perú uno de los países que más ha crecido con respecto al incremento de la densidad de sitios de

investigación.¹⁵ Esto ha traído consigo muchas discusiones en el ámbito ético debido a la naturaleza de los pacientes que son enrolados en los estudios clínicos. Aunque muchos autores han abordado este tema, casi nada o nadie se ha enfocado en las percepciones de los investigadores Latinoamericanos con respecto a los dilemas éticos en la realización de estas clases de investigaciones.

Glickman y colaboradores describieron una serie de implicaciones éticas y científicas sobre la globalización de los ensayos clínicos.¹⁶ Estos puntos identificados describen temas claves que deberían considerarse cuando se realizan estudios sobre ética de investigación, en el presente trabajo de investigación se buscó conocer dichos detalles.

El principal objetivo de este estudio es describir la percepción de investigadores oncológicos con respecto a dilemas éticos en ensayos clínicos multicéntricos.

MÉTODOS

Diseño del estudio

Se realizó un estudio descriptivo para conocer las percepciones de los investigadores clínicos con respecto a temas éticos más resaltantes de los ensayos clínicos.

Desarrollo de la encuesta

Se elaboró una encuesta que contenía 16 preguntas sobre los aspectos éticos más relevantes en los estudios clínicos multicéntricos. Las preguntas fueron ingresadas y se diseñó una hoja de encuesta en línea (www.encuestafacil.com), en la cual se generó un link a dicha encuesta. La encuesta se desarrolló entre el 01 al 15 de abril 2013 y fueron convocados los oncólogos de todo el territorio nacional.

Población de estudio

El hipervínculo para la hoja electrónica de la encuesta fue repartido mediante correo electrónico a diferentes médicos dedicados a la oncología. Este estudio pretendió evaluar las respuestas de aquellos que tenían experiencia en investigación clínica. Se excluyeron del análisis de datos aquellos médicos que no habían participado en ensayos clínicos (tanto en los roles de investigador principal o investigador asociado).

Análisis estadístico

Se presentan estadísticas descriptivas. Del mismo modo, se realizó el test de Chi cuadrado o test exacto de Fisher (cuando fue apropiado) para evaluar posibles asociaciones entre la edad y tiempo de experiencia en investigación con las respuestas.

RESULTADOS

En la encuesta participaron 46 médicos oncólogos, de los cuales el 28,3%(13) era de sexo femenino y el 71,3%(33) de sexo masculino. La especialidad predominante en este grupo fue Oncología médica con 38 participantes (82,6%) seguida por Cirugía oncológica con 5 participantes (10,9%) y Radiología con 3 participantes (6,5%).

Podemos observar que el 58,7%(27) de los encuestados ha participado en un estudio clínico como investigador principal y el 78,3%(36) como investigador asociado; de los cuales un 35%(16) cuenta con menos de 5 años de experiencia en investigación, 35%(16) tiene entre 5 y 10 años, 10% (5) de 10 a 15 años y 20%(9) cuenta con más de 15 años de experiencia.

Sólo el 42,5%(20) cree que las poblaciones en las que se realizan las investigaciones se beneficiarán con la droga una vez ésta sea aprobada. El 71,4% (33) manifiesta que los resultados clínicos son publicados pese a ser negativos, sin embargo afirman que como investigadores sólo el 44,4% tiene acceso a los resultados y a todos los datos del estudio aún en los estudios multicéntricos.

En relación a la experiencia en la conducción de ensayos clínicos, el 75%(35) de los oncólogos encuestados afirma que los investigadores peruanos podrían tener igual o mayor experiencia que los investigadores de países desarrollados. De la misma forma, el 67,5%(31) cree que la falta de información farmacogenética de los sujetos enrolados en los ensayos clínicos limita la confianza en la generalización de los resultados.

Con respecto al proceso de revisión de los comités de ética, el 62,5%(29) cree que las redundancias de los mismos son perjudiciales ya que distraen al equipo en procedimientos innecesarios; así mismo el 75%(35) opina que la variedad de las prácticas de contrato (industria, CRO's) añade complejidad y demora a la investigación.

Así mismo, ante la pregunta sobre si los contratos de confidencialidad añaden complejidad a los estudios clínicos, el 72,5% respondió que no.

Existe coincidencia entre los puntos de vista de los oncólogos independientemente de sus años de experiencia como especialistas, observándose que el 43% (grupo con más de 10 años de experiencia) y el 41,7% (menos de 10 años de experiencia) aprueban la existencia del beneficio de la droga en el tratamiento de los pacientes, así mismo en el caso de la publicación de resultados incluso negativos (70% y 75%, $p=1$), el acceso a los resultados y datos del estudio (33,3% y 66,6%, $p=0,081$), la menor experiencia del investigador peruano en ensayos clínicos con respecto a los países en

Tabla 1. Influencia de la experiencia profesional y la edad en la percepción de las consideraciones éticas de los ensayos clínicos multicéntricos.

Pregunta	Experiencia Profesional				P	Edad				p
	<10 años		≥ 10 años			≤ 45 años		≥ 45 años		
	n	%	n	%		n	%	n	%	
¿Cree Ud. que las poblaciones en las que se realizan las investigaciones no se beneficiarán con la droga una vez que sea aprobada?					1,00					0,07
SI	12	70,6	5	29,4		5	26,3	14	73,7	
NO	16	69,6	7	30,4		15	55,6	12	44,4	
¿Se publican los resultados de los ensayos clínicos en los que participó aunque estos hayan sido negativos?					1,00					1,00
SI	16	64,0	9	36,0		12	46,2	14	53,8	
NO	7	70,0	3	30,0		4	40,0	6	60,0	
¿Usted como investigador tiene acceso a los resultados y a todos los datos del estudio aún en los estudios multicéntricos?					0,08					0,52
SI	8	50,0	8	50,0		6	37,5	10	62,5	
NO	16	80,0	4	20,0		10	50,0	10	50,0	
¿Cree Ud. que los investigadores del país tienen menos experiencia en conducir ensayos clínicos que los investigadores en países desarrollados?					1,00					0,09
SI	7	70,0	3	30,0		8	66,7	4	33,3	
NO	21	70,0	9	30,0		12	35,3	22	64,7	
¿Cree Ud. que la falta de información farmacogenética de los sujetos de estudio en un ensayo clínico limita la confianza en la generalización de los resultados					1,00					1,00
SI	19	70,4	8	29,6		14	42,4	19	57,6	
NO	9	69,2	4	30,8		6	46,2	7	53,8	
¿Cree Ud. que las redundancias en los procesos de revisión de los comités de ética son perjudiciales ya que distraen la atención del equipo de investigación en procedimientos?					0,31					0,37
SI	19	76,0	6	24,0		11	37,9	18	62,1	
NO	9	60,0	6	40,0		9	52,9	8	47,1	
¿Cree Ud. que la variedad de prácticas de contrato (Industria, CRO's, etc.) añade complejidad y demora a la investigación?					0,45					0,73
SI	22	73,3	8	26,7		16	45,7	19	54,3	
NO	6	60,0	4	40,0		4	36,4	7	63,6	
¿Cree Ud. que los acuerdos de confidencialidad reducen la transparencia y eficiencia de la investigación clínica?					0,70					1
SI	7	63,6	4	36,4		6	42,9	8	57,1	
NO	21	72,4	8	27,6		14	43,8	18	56,3	

desarrollo (25% y 25%, $p=1$), la falta de información farmacogenética como una limitante de la confianza en la generalización de los resultados (67,85% y 66,7%), la redundancia de los procesos de revisión de los comités de ética como procesos innecesarios que distraen al equipo de investigación (67,85% y 50%), la variedad de prácticas de contrato que demoran la investigación (78,57% y 66,7%), la reducción de la transparencia y eficiencia de la investigación clínica a causa de los acuerdos de confidencialidad (25% y 33,33%). No existe diferencia significativa en la evaluación de cada pregunta de la encuesta con respecto a los años de experiencia de los oncólogos (tabla 1).

DISCUSIÓN

Los resultados de este estudio muestran que una buena proporción de los investigadores que han participado en los ensayos clínicos no están conformes con procedimientos que son muy habituales hoy en día en los ensayos clínicos multicéntricos. Es importante señalar que casi un cuarto de los investigadores no están de acuerdo con la burocracia en los comités de ética y con los acuerdos de confidencialidad. Más importante además es el hecho de que casi la mitad perciben que realizan investigación clínica que probablemente no beneficie a la población que evalúa. Estos dilemas éticos no se vieron afectados por los años de experiencia en la profesión o la experiencia en investigación, relatada por la cantidad de ensayos clínicos en los que han participado.

Podemos observar entonces que es importante que el fomento de la innovación y el acceso a las terapias emergentes debe asegurar que la investigación clínica sea conducida en poblaciones similares respecto al uso potencial de los productos después de la aprobación. De la misma forma las regulaciones gubernamentales de los ensayos clínicos deben adecuarse para disminuir la redundancia en el sistema garantizando la conducta ética y reducir el trabajo innecesario para los investigadores y las instituciones médicas, mediante frecuentes revisiones por directorios institucionales, estandarizando las cláusulas de los contratos de investigación y desarrollando prácticas menos constrictivas.

Se puede concluir que las soluciones a largo plazo para los problemas originados a causa de la globalización de la investigación clínica requerirán información de los actores académicos, industria y agencias regulatorias alrededor del mundo. El futuro de la industria farmacéutica está diseñado sobre estos aspectos, por lo que es necesaria una revisión integral que incluya representantes de los países desarrollados y en vías de desarrollo comisionados por la OMS para alcanzar un consenso en estos

temas, por cuanto se debe asegurar la integridad ética y científica de la investigación clínica, promoviendo la armonización de la investigación clínica internacional y proveyendo información de los beneficios y riesgos de nuevas drogas en las poblaciones de las cuales provienen los pacientes.

BIBLIOGRAFÍA

1. Shamoo A, Dunningan C. Ethics in Research. *Exp Biol Med* 2000; 224:205-210.
2. Tunis S, Stryer D, Clancy C. Practical clinical trials: increasing the value of clinical research for decision making in clinical and health policy. *JAMA* 2003; 290:1624-32.
3. Portal del Instituto Nacional de Salud (INS). Investigación en Salud. Ensayos Clínicos en el Perú. Accesible en: <http://www.ins.gob.pe/portal/jerarquia/2/290/ensayos-clinicos>.
4. Honorato J. Ensayos Clínicos Fase III. En: García A & Gandia L Eds. *El Ensayo clínico en España*. 1ª Ed. España: Farmindustria; 2001. p. 137-148.
5. García-Conde J & García-Conde A. Humanización en la asistencia clínica oncológica. *Psicooncología* 2005; 2:149-156.
6. Aragon F. & Mirabal C. Dilemas éticos de la investigación clínica. *Mediciego*. 2009; 15. Supp. 2. Accesible en: http://bvs.sld.cu/revistas/mciego/vol15_supl2_09/revisiones/r1_v15_supl209.htm
7. Guilhem D, Carvalho M & Novaes G. Ética e investigación en seres humanos. En: Novaes G, Lolas F, Quesada A Eds. *Ética y Farmacia: Una Perspectiva Latinoamericana*. Monografías de ACTA BIOETHICA. 2ª Ed. Santiago de Chile: Centro Interdisciplinario de Estudios en Bioética de la Universidad de Chile y OMS; 2009. p. 173-970.
8. Lolas, F. Ética y ensayos clínicos. Preguntas y dilemas. En: Novaes G, Lolas F, Quesada A Eds. *Ética y Farmacia: Una Perspectiva Latinoamericana*. Monografías de ACTA BIOETHICA. 2ª Ed. Santiago de Chile: Centro Interdisciplinario de Estudios en Bioética de la Universidad de Chile y OMS; 2009. p. 199-210.
9. Vidal S. ¿Ética o mercado?, una decisión urgente. Lineamientos para el diseño de normas éticas en investigación biomédica en América Latina. En: Keyeux G, Penchaszadeh V, Saada A. Coord. *Ética de la investigación en seres humanos y políticas de salud pública*. 2ª Ed. Bogotá: Unibiblos; 2006. p. 191-232.
10. García-Romero H, Casas- Martínez M. ¿Falta de ética de la asociación médica mundial y de otros organismos internacionales?. *Gac. Méd. Méx* 2004; 140:667-670.
11. Thiers F, Sinskey A, Berndt E. Trends in the globalization of clinical trials. *Nat Rev Drug Discov*. 2008; 7:13-14.
12. Glickman SW, Mc Hutchison J, Peterson E, Cairns C, Harrington R, Califf RM, et al. Ethical and scientific implications of the globalization of clinical research. *N Engl J Med*. 2009; 360:816-23.
13. Mosterin J. Dilemas éticos de la investigación biomédica. *Humanitas Humanidades Médicas*. 2008; 25:1-20.
14. Tealdi J. Historia y significado de las normas éticas internacionales sobre investigaciones biomédicas. En: Keyeux G, Penchaszadeh V, Saada A. Coord. *Ética de la investigación en seres humanos y políticas de salud pública*. 2ª Ed. Bogotá: Unibiblos; 2006. p. 33-62.
15. Laporte J. *Principios Básicos de Investigación Clínica*. Madrid: Ediciones Ergon S.A.: 1993.
16. Green S, Nenedetti S, Crowley J. *Interdisciplinary statistics clinical trial in oncology*. 2ª Ed. Florida: Chapman & Hall/CRC Interdisciplinary Statistics: 2012.

Financiamiento

El presente trabajo de investigación fue financiado por el autor.

Declaración de conflictos de intereses

Alfredo Aguilar es Director de la Revista *Carcinos*.

¿Es necesaria la Radioterapia en pacientes con Cáncer de Mama Localmente Avanzado con respuesta patológica completa posterior a la Quimioterapia Neoadyuvante?

Is Radiotherapy necessary in locally advanced breast cancer patients with complete pathologic response after neoadjuvant chemotherapy?

Gustavo Luyo¹, Bernardo Vizcarra¹, Jaime Ponce¹, Gabriela Calderón¹, Miluska Castillo², Carlos A. Castañeda^{1,3}

RESUMEN

El uso de quimioterapia neoadyuvante tiene una tendencia ascendente, tanto a nivel mundial, así como en países como el nuestro, donde los estadios localmente avanzados son los más frecuentes. El desarrollo de tratamientos sistémicos con alta actividad antineoplásica nos enfrenta frecuentemente a escenarios sin manejo estándar que requieren una mayor comprensión de la enfermedad y una mayor capacidad de diseñar tratamientos personalizados. Nosotros reportamos el caso de una paciente premenopáusica con cáncer de mama localmente avanzado, HER2-enriquecido y que fue tratada con quimioterapia neoadyuvante con antraciclinas y taxanos, que obtuvo respuesta patológica (pCR) completa al tratamiento. Revisamos conceptos actuales en relación al pronóstico y riesgo de recaída luego de obtener la pCR y los beneficios de administrar tratamiento radioterápico adyuvante en este escenario.

ABSTRACT

The use of neoadjuvant chemotherapy has a rising trend, both globally and in countries like ours where locally advanced stages are the most common. The development of systemic treatments with high anti-neoplastic activity often confronts us with no standard management scenarios that require a greater understanding of the disease and a greater ability to design personalized treatments. Here we report the case of a pre-menopausal patient with locally advanced HER2-enriched breast cancer treated with neoadjuvant chemotherapy with anthracycline and taxanes, who obtained pathological complete response (pCR). We will review current concepts regarding the prognosis and risk of relapse after obtaining pCR, and the impact of adjuvant radiation treatment in this scenario.

Palabras clave: *Cáncer de mama localmente avanzado, radioterapia, neoadyuvancia, recurrencia.*

Keywords: *Locally advanced breast cancer, radiation therapy, neoadjuvancy, recurrence.*

Afiliaciones:

- 1, Unidad de Mama Oncosalud -Auna.
- 2, Departamento de Investigación. Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas.
- 3, Departamento de Medicina Oncológica. Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas.

Autor para correspondencia:

Gustavo Luyo Pinglo
Unidad de Mama, Oncosalud – Auna.
Guardia Civil 571—San Borja
Lima – Perú
Teléfono: ++511 5137900
Email: gusda_lp@hotmail.com

Recibido el 28 de mayo de 2014
Aceptado para publicación el 15 de junio de 2014

INTRODUCCIÓN

El cáncer de mama (CM) localmente avanzado ha sido definido como aquella neoplasia que es inoperable en su presentación, en la cual puede haber compromiso ganglionar regional con o sin compromiso de la piel o de la pared costal. Este estadio es el más frecuente en nuestro país (alrededor del 50%) y clásicamente se ha asociado a un pobre pronóstico, sin embargo el tratamiento con quimioterapia Neoadyuvante (QNA) ha demostrado mejorar la supervivencia global, y reducir

las tasas de recurrencia locorregional y a distancia.¹⁻³

Diversos ensayos clínicos han comparado diferentes agentes y esquemas de quimioterapia en este escenario y han logrado obtener cada vez mayores tasas de respuesta y altas tasas de cirugía de conservación. Así mismo, la evaluación de la pieza operatoria luego de QNA permite identificar en forma objetiva el efecto terapéutico de la neoadyuvancia. La respuesta patológica a la QNA representa una evaluación *in vivo* de la sensibilidad

del tumor al tratamiento y diversos estudios han encontrado que la desaparición de las células neoplásicas invasivas (respuesta patológica completa, RPC) se ha asociado a una mayor sobrevida global.⁴

El tratamiento neoadyuvante con antraciclinas y taxanos produce una tasa de pCR en el tumor primario y en los ganglios axilares de entre el 20 al 30% en pacientes no seleccionados. Sin embargo, esta tasa se incrementa si seleccionamos a los casos con receptores de estrógeno (RE) y de progesterona (RP) negativos.^{3,5}

La radioterapia (RT) adyuvante es uno de los principales componentes del manejo del cáncer de mama, reduciendo significativamente el riesgo de recurrencia locoregional y mejorando la sobrevida global. Aunque la RT adyuvante está indicada en todos los pacientes con cáncer de mama en quienes se les ha realizado una cirugía de conservación (reduciendo el riesgo de recurrencia), el rol de la RT post mastectomía en pacientes que obtuvieron una RPC luego de ser tratados con QNA continúa siendo menos estudiado y sus indicaciones no están claras.^{6,7}

Nosotros reportamos el caso de una paciente con cáncer de mama HER2 enriquecido en estadio localmente avanzado que recibió tratamiento con quimioterapia neoadyuvante estándar y alcanzó respuesta completa. Este es un escenario al que en la última década nos hemos enfrentado en forma cada vez más frecuente y en el que se están produciendo nuevos conocimientos, pero en el que aún existen muchas incógnitas y controversias.

Revisamos y presentaremos la información actual sobre el beneficio del uso de radiación adyuvante en este escenario.

PRESENTACIÓN DEL CASO

Paciente mujer de 30 años, premenopáusica con historia familiar de cáncer (5 parientes maternos con CM, 2 colon y 1 páncreas). Acude a nuestra institución en setiembre del 2012 con una tumoración de 8 meses de evolución en la mama izquierda y con biopsia en otro centro de carcinoma ductal infiltrante. Al examen físico se encuentra tumoración de 5,5 x 3,5 cm, de consistencia firme, sin fijación a planos profundos, con edema de areola y piel circundante asociado con adenopatía axilar izquierda de consistencia blanda y móvil de 1,5 x 1,5 cm.

El análisis anatomopatológico (AP) indicó carcinoma ductal infiltrante con presencia de células en anillo de sello y de grado histológico III. El análisis de inmunohistoquímica mostró RE (<1%), RP negativo, HER2 (+++) y p53 (+++). La paciente recibió quimioterapia neoadyuvante con ciclofosfamida y

adriamicina por 4 ciclos en 11 semanas. Luego de iniciado el tratamiento se observó una disminución progresiva del tamaño tumoral de 4 x 4 cm, 3 x 3 cm y 2 x 2 cm a la tercera, sexta y décimo primera semana del tratamiento, respectivamente, persistiendo la adenopatía axilar de 1 x 1 cm, la que ya no fue detectada clínicamente en la semana 14. Posteriormente, inició tratamiento con paclitaxel de 149 mg por 12 ciclos (un ciclo 12 semanal). A la sexta semana de tratamiento con paclitaxel ya no se palpó tumoración en la mama izquierda. Finalizado el tratamiento, la mamografía, ecografía y resonancia magnética de mama bilateral evidenciaron respuesta clínica y de imagen completa.

El tratamiento quirúrgico consistió en una mastectomía radical modificada. El análisis anatómico patológico evidenció respuesta patológica completa en la mama y axila (0/26 ganglios comprometidos). Posteriormente inicia adyuvancia con trastuzumab cada 3 semanas (que recibirá durante 1 año); y radioterapia adyuvante 4000cGy en 15 sesiones en campos tangenciales a la pared costal izquierda y un campo a la región supraclavicular ipsilateral durante 3 semanas.

DISCUSIÓN

La escasa cantidad de estudios de adyuvancia luego de obtener respuesta patológica completa con QNA, ha generado controversias acerca de los factores que deban guiar la toma de decisiones clínicas para administrar el tratamiento adyuvante incluyendo RT loco regional.

Mieog et al. (2007), en su metanálisis confirmaron el valor de la QNA y RT postoperatoria al incrementar la tasa de cirugías conservadoras de la mama sin mayores riesgos de recurrencia locoregional, incluso en aquellas pacientes que obtuvieron respuesta completa a la QNA.⁸

Clarke et al. (2005) evaluó 42 000 casos de cáncer de mama temprano y encontró asociación entre el uso de radioterapia y el bajo riesgo de recaída locoregional a los 5 años. Asimismo encontró que la adición de RT post-mastectomía mejora la sobrevida global en aproximadamente de 6% a 9%.⁹

Adicionalmente un estudio del *Danish Breast Cancer Cooperative Group* (DBCG 82 b y c) apoya el concepto de que la sobrevida es producto de las mejoras en el control local. Las pacientes con alto riesgo de extensión sistémica (más de 3 ganglios comprometidos, T>2cm, RE(-), HER2 sobre expresado), presentaron una mejora de aproximadamente el 36% en el control locoregional (LR) al recibir RT postoperatoria; sin embargo, no logró demostrar un incremento de la sobrevida global. En las pacientes con riesgo intermedio, una mejoría del 19% en el control LR fue asociada a una mejora del 9% en la sobrevida

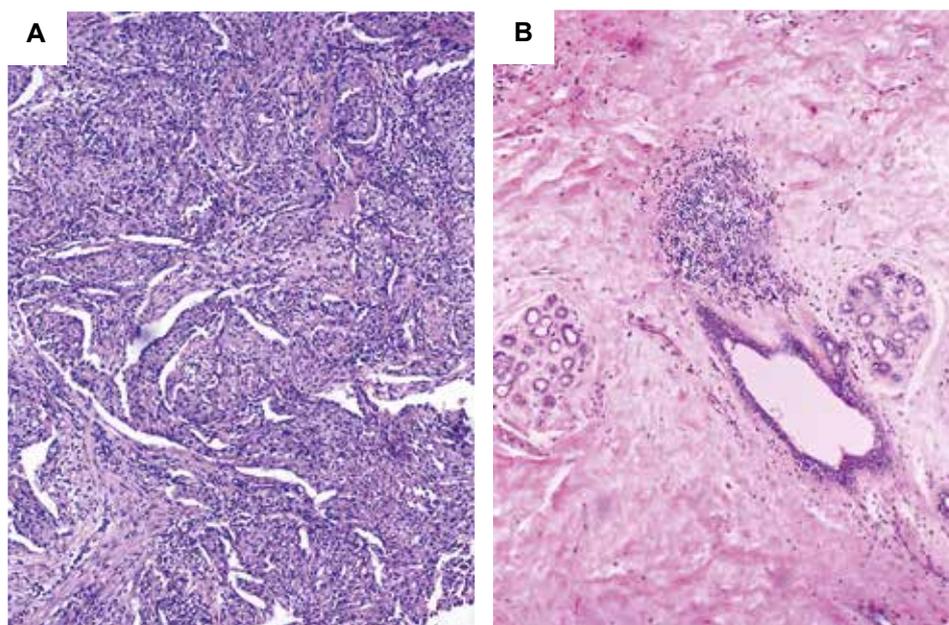


Figura 1. A. Carcinoma Ductal Infiltrante de mama, previo tratamiento a Quimioterapia (100X, tinción H&E). **B.** Fibrosis estromal con discreta reacción inflamatoria focal en Cáncer de Mama con respuesta a la quimioterapia neoadyuvante (100X, tinción H&E).

global y en las pacientes de bajo riesgo el incremento del control LR de 11% fue asociado con una tendencia hacia un aumento del 12% en la sobrevida global, indicando que aquellos casos con menor riesgo de enfermedad sistémica, obtienen una mejora en la sobrevida global con el uso de radioterapia.¹⁰

Con respecto a la irradiación adyuvante, las guías en general recomiendan que las pacientes con metástasis ganglionares axilares reciban radioterapia a la pared torácica o a la mama y a los ganglios regionales posteriores a la resección. Por el contrario, en los pacientes con ganglios axilares negativos, la RT no se recomienda por lo general después de una mastectomía (excepto casos de gran tamaño tumoral) y se limita sólo a la mama después de la tumorectomía.

En un metanálisis publicado recientemente por la EBCTCG, se concluyó que la RT post mastectomía beneficia tanto a pacientes con ≥ 4 ganglios axilares comprometidos como a aquellas con 1-3 ganglios axilares positivos, porque logra reducir la recurrencia LR y la mortalidad por CM, independientemente del tratamiento sistémico.¹¹ La ESMO en su guía de diagnóstico, tratamiento y seguimiento, también indica que la RT post mastectomía en pacientes con ganglios comprometidos reduce hasta cuatro veces el riesgo de recurrencia local, lo cual se traduce en una reducción del 5% en la mortalidad por cáncer de mama a 15 años.¹²

Mamounas et al. (2012), analizaron la tasa de recurrencia locorregional en aproximadamente

3 000 mujeres que participaron en dos ensayos clínicos de quimioterapia neoadyuvante del *National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project* (NSABP B-18 y NSABP B-27). La incidencia acumulada de recurrencia locorregional a los 10 años fue de 12,3% para pacientes sometidos a mastectomía (local: 8,9%; regional: 3,4%) y 10,3% para pacientes sometidos a tumorectomía seguida de radioterapia (local: 8,1%; regional: 2,2%).

Los predictores independientes de recurrencia locorregional en pacientes sometidos a tumorectomía fueron edad, estado clínico ganglionar inicial y estado patológico ganglionar final.

Así mismo, observaron que las mujeres que tenían ganglios clínicamente comprometidos antes de la QNA que lograron negativizarse (pN0) luego de la quimioterapia (con o sin respuesta patológica completa en la mama), tuvieron menores tasas de recurrencia LR que aquellas mujeres que presentaron persistencia de compromiso ganglionar (no-pN0).¹³

Otros también han apoyado la idea de que el estadio patológico ganglionar después de la quimioterapia es un factor importante y sostienen que la radioterapia no ofrecería ningún beneficio significativo en aquellos que se convierten en ganglio-negativos (pN0) después de la quimioterapia neoadyuvante.^{14,15}

La terapia sistémica mejora los resultados obtenidos en la sobrevida global y estudios como el EBCTSG, encuentran que el beneficio del uso de RT es independiente del uso o no de terapia sistémica.¹⁶

Tabla 1. Sistema de grado histológico según Miller & Payne.

Grado (*)	Sistema de Grado Histológico (Sistema Miller & Payne)
Grado 1	Ningún cambio o algunas alteraciones a células malignas. Sin ninguna reducción de la celularidad total.
Grado 2	Pérdida menor de células tumorales. La celularidad total se mantiene alta, hasta una pérdida del 30%.
Grado 3	Entre una reducción estimada del 30-90% de células tumorales.
Grado 4	Marcada desaparición de las células tumorales de manera que sólo pequeños grupos o células individuales dispersas aún permanecen; la pérdida es de más del 90% de las células tumorales.
Grado 5	No hay células malignas identificables en secciones del sitio del tumor, sólo un estroma fibroelástico vascular permanece casi siempre conteniendo macrófagos. Sin embargo, el carcinoma ductal <i>in situ</i> (DCIS) puede estar presente.

(*) Los grados 1 al 4, son categorizados como una respuesta patológica parcial (pPR) y el grado 5 fue una respuesta completa patológica (cPR).

Finalmente, la RT tiene el potencial de eliminar la enfermedad locoregional microscópica residual. La respuesta del tumor a la QNA puede servirnos como un indicador de la sensibilidad a la terapia, de riesgo bajo de recurrencia LR y podría ser útil en un futuro como guía para una decisión terapéutica posterior. Sin embargo, a pesar de la evidencia teórica y retrospectiva que sugiere que aquellas pacientes que alcanzan pN0 luego de la quimioterapia QNA tienen un riesgo bajo de recurrencia LR; se recomienda aun la administración de RT adyuvante en todos los casos que recibieron quimioterapia neoadyuvante sin importar el estado patológico de la axila (con énfasis en aquellos casos con tamaño tumoral y compromiso clínico axilar inicial importantes) debido a que la información es sólo retrospectiva y basada en población pequeña y debido al impacto del control LR en la supervivencia global del paciente.

REFERENCIAS

- Daveau C, Stevens D, Brain E, Berges O, Villette S, Moisson P, et al. Is regional lymph node irradiation necessary in stage II to III breast cancer patients with negative pathologic node status after neoadjuvant chemotherapy? *International journal of radiation oncology, biology, physics.* 2010;78:337-42.
- Kong X, Moran MS, Zhang N, Haffty B, Yang Q. Meta-analysis confirms achieving pathological complete response after neoadjuvant chemotherapy predicts favourable prognosis for breast cancer patients. *Eur J Cancer.* 2011;47:2084-90.
- Buzdar A. Preoperative chemotherapy treatment of breast cancer--a review. *Cancer.* 2007;110:2394-407.
- Mathew J, Asgeirsson K, Cheung K, Chan S, Dahda A, Robertson JF. Neoadjuvant chemotherapy for locally advanced breast

cancer: a review of the literature and future directions. *European journal of surgical oncology: the journal of the European Society of Surgical Oncology and the British Association of Surgical Oncology.* 2009;35:113-22.

- Rastogi P, Anderson S, Bear H, Geyer C, Kahlenberg M, Robidoux A, et al. Preoperative chemotherapy: updates of National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project Protocols B-18 and B-27. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology.* 2008;26:778-85.
- Overgaard M, Hansen P, Overgaard J, Rose C, Andersson M, Bach F, et al. Postoperative radiotherapy in high-risk premenopausal women with breast cancer who receive adjuvant chemotherapy. Danish Breast Cancer Cooperative Group 82b Trial. *The New England journal of medicine.* 1997;337:949-55.
- McGuire SE, Gonzalez-Angulo AM, Huang EH, Tucker SL, Kau SW, Yu TK, et al. Postmastectomy radiation improves the outcome of patients with locally advanced breast cancer who achieve a pathologic complete response to neoadjuvant chemotherapy. *International journal of radiation oncology, biology, physics.* 2007;68:1004-9.
- Mieog JS, van der Hage JA, van de Velde CJ. Preoperative chemotherapy for women with operable breast cancer. *Cochrane Database Syst Rev.* 2007;CD005002.
- Clarke M, Collins R, Darby S, Davies C, Elphinstone P, Evans E, et al. Effects of radiotherapy and of differences in the extent of surgery for early breast cancer on local recurrence and 15-year survival: an overview of the randomised trials. *Lancet.* 2005;366:2087-106.
- Kyndi M, Overgaard M, Nielsen HM, Sorensen FB, Knudsen H, Overgaard J. High local recurrence risk is not associated with large survival reduction after postmastectomy radiotherapy in high-risk breast cancer: a subgroup analysis of DBCG 82 b&c. *Radiotherapy and oncology: journal of the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology.* 2009;90:74-9.
- Ebctcg Early Breast Cancer Trialists' Collaborative G. Effect of radiotherapy after mastectomy and axillary surgery on 10-year recurrence and 20-year breast cancer mortality: meta-analysis of individual patient data for 8135 women in 22 randomised trials. *Lancet.* 2014.;383:2127-35
- Senkus E, Kyriakides S, Penault-Llorca F, Poortmans P, Thompson A, Zackrisson S, et al. Primary breast cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO.* 2013;24 Suppl 6:v17-23.
- Mamounas EP, Anderson SJ, Dignam JJ, Bear HD, Julian TB, Geyer CE, Jr., et al. Predictors of locoregional recurrence after neoadjuvant chemotherapy: results from combined analysis of National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project B-18 and B-27. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology.* 2012;30:3960-6.
- Fowle BL, Einck JP, Kim DN, McCloskey S, Mayadev J, Yashar C, et al. Role of postmastectomy radiation after neoadjuvant chemotherapy in stage II-III breast cancer. *International journal of radiation oncology, biology, physics.* 2012;83:494-503.
- Marks L, Prosnitz L. Reducing local therapy in patients responding to preoperative systemic therapy: are we outsmarting ourselves? *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology.* 2014;32:491-3.
- Darby S, McGale P, Correa C, Taylor C, Arriagada R, Clarke M, et al. Effect of radiotherapy after breast-conserving surgery on 10-year recurrence and 15-year breast cancer death: meta-analysis of individual patient data for 10,801 women in 17 randomised trials. *Lancet.* 2011;378:1707-16.

Financiamiento

El presente trabajo de investigación fue financiado por los autores.

Declaración de conflictos de intereses: Los autores declaran que no existen potenciales conflictos de intereses con este reporte de caso.

Sarcoma retroperitoneal, enfoque diagnóstico y manejo multidisciplinar, a propósito de un caso

Retroperitoneal sarcoma diagnosis and multidisciplinary management case report approach

Cecilia Orbegoso¹, Raquel Jimeno¹, Montserrat Mangas¹, Héctor Vidal², Andrés Muñoz³, Roxana Sánchez⁴, Rosa Landeras², Manuel García-Polavieja⁵, Santiago Montes⁴, Ana de Juan Ferré¹

RESUMEN

Los sarcomas de partes blandas (SPB) representan el 1-3% de los cánceres. El enfoque multidisciplinario tiene como objetivo aumentar la supervivencia procurando tratamientos radicales con mínima toxicidad. A continuación presentamos el caso de una mujer de 57 años que consulta por tumoración infraumbilical no dolorosa; se diagnostica mediante TAC y biopsia de un liposarcoma dediferenciado retroperitoneal T2bN0M0. La paciente participó en el ensayo clínico fase II GEIS-27, recibió tratamiento neoadyuvante con Nilotinib - Adriamicina, obteniendo respuesta radiológica en forma de aumento de las calcificaciones en el componente dediferenciado y disminución del tamaño tumoral; tras finalizar la neoadyuvancia se procede a la cirugía en bloque y se administra radioterapia complementaria por tamaño tumoral, grado histológico y borde próximo. Actualmente la paciente se encuentra en seguimiento sin toxicidades derivadas de los tratamientos y sin evidencia de recaída.

ABSTRACT

Soft tissue sarcomas (STS) represent between 1-3% of all cancers. Multidisciplinary approach has the objective of increasing survival by seeking for radical treatment with minimal toxicity. We present the case of a 57 year-old woman who consulted for a painless infraumbilical lump; the CT and biopsy reported the presence of a retroperitoneal dedifferentiated liposarcoma (T2bN0M0). The patient participated in the phase II clinical trial GEIS-27, she received neoadjuvant treatment with Nilotinib - Adriamycin, obtaining radiological response in the form of increased calcification in the dedifferentiated component and tumor shrinkage; patient underwent surgery (in block resection) and adjuvant radiotherapy due to tumor size, grade and close margins. Currently, the patient is under surveillance by the medical oncology service without toxicities and without evidence of relapse.

Palabras clave: *Sarcoma retroperitoneal, nilotinib, enfoque multidisciplinario.*

Keywords: *Retroperitoneal sarcoma, nilotinib, multidisciplinary approach.*

Afiliaciones:

- 1, Servicio de Oncología Médica, Hospital Universitario Marqués de Valdecilla
- 2, Servicio de Radiodiagnóstico, Hospital Universitario Marqués de Valdecilla
- 3, Servicio de Oncología Radioterápica, Hospital Universitario Marqués de Valdecilla
- 4, Servicio de Anatomía Patológica, Hospital Universitario Marqués de Valdecilla
- 5, Servicio de Cirugía General, Hospital Universitario Marqués de Valdecilla

Autor para correspondencia:

Cecilia Orbegoso Aguilar.
Servicio de Oncología Médica, Hospital Universitario Marqués de Valdecilla
Av. Valdecilla S/N 39008, Santander – Cantabria, España.
E-mail: corbegoso@humv.es

Recibido el 18 de junio de 2014

Aceptado para publicación el 27 de junio de 2014

INTRODUCCIÓN

Los sarcomas de partes blandas (SPB) constituyen un grupo heterogéneo de neoplasias de origen mesenquimal que representan entre un 1-3% de todos los cánceres con una incidencia de unos 3 casos por 100 000 habitantes/año.

Existen más de 50 subtipos diferentes de SPB que son diagnosticados actualmente siguiendo criterios morfológicos, fenotípicos y genéticos.

El enfoque multidisciplinario en el diagnóstico y el tratamiento es esencial para aumentar la supervivencia en estos pacientes con la mínima toxicidad posible. Por otra parte, la peculiaridad de la localización retroperitoneal ejemplifica, si cabe, todavía más esta situación.

A continuación presentamos un caso de sarcoma retroperitoneal sometido a neoadyuvancia dentro de un ensayo clínico, posterior cirugía y radioterapia.

PRESENTACIÓN DEL CASO

Mujer de 57 años, remitida desde atención primaria por tumoración retroperitoneal. Sin alergias medicamentosas conocidas, fumadora de 10 paquetes-años hasta 1994. Con presencia de úlcera duodenal por *H. pylori* positivo tratada adecuadamente, mastopatía fibroquística e intervenciones quirúrgicas: resección de fibroadenoma mamario (1987).

Asintomática hasta abril del 2013, que notó una tumoración no dolorosa en la región infraumbilical, a nivel de recto anterior abdominal. La ecografía de partes blandas describe una tumoración intrabdominal de 8,4 x 5,8 cm y que impronta sobre los rectos, la masa es heterogénea con focos de calcificaciones; además por delante del psoas izquierdo se aprecia una lesión de características similares. La TAC abdominal objetiva una masa retroperitoneal heterogénea de 19 x 16 x 7 cm, con componente sólido central y localizada inmediatamente por delante de la bifurcación aórtica. También un nódulo adyacente de 2,8 cm por delante de la vena iliaca y psoas izquierdo sin infiltrar los vasos principales

mesentéricos ni asas intestinales aunque la vena ovárica izquierda parece infiltrada y probablemente trombosada (figura 1).

Al examen físico destaca un IK de 100, peso de 45,9 kg, talla de 146 cm, superficie corporal de 1,35 m², no se palparon adenopatías cervicales ni supra-claviculares; la auscultación cardiopulmonar fue normal. En el abdomen, se palpa una masa fija y dura de 15x15 cm, no dolorosa a la palpación, a nivel infraumbilical; las extremidades inferiores sin alteraciones patológicas.

Aparte de las pruebas complementarias mencionadas, se solicitó hemograma, bioquímica y CEA que resultaron normales; radiografía de tórax sin hallazgos patológicos, TC de tórax con bullas pequeñas de enfisema paraseptal y tractos cicatriciales en ambos vértices; ECG: RS 75 latidos por minuto eje 30° sin alteraciones QRS. El ecocardiograma mostró FEVI 68% y disfunción diastólica I/III.

Se completa el estudio con biopsia de la masa retroperitoneal que se informa como liposarcoma desdiferenciado. El estudio IHQ muestra

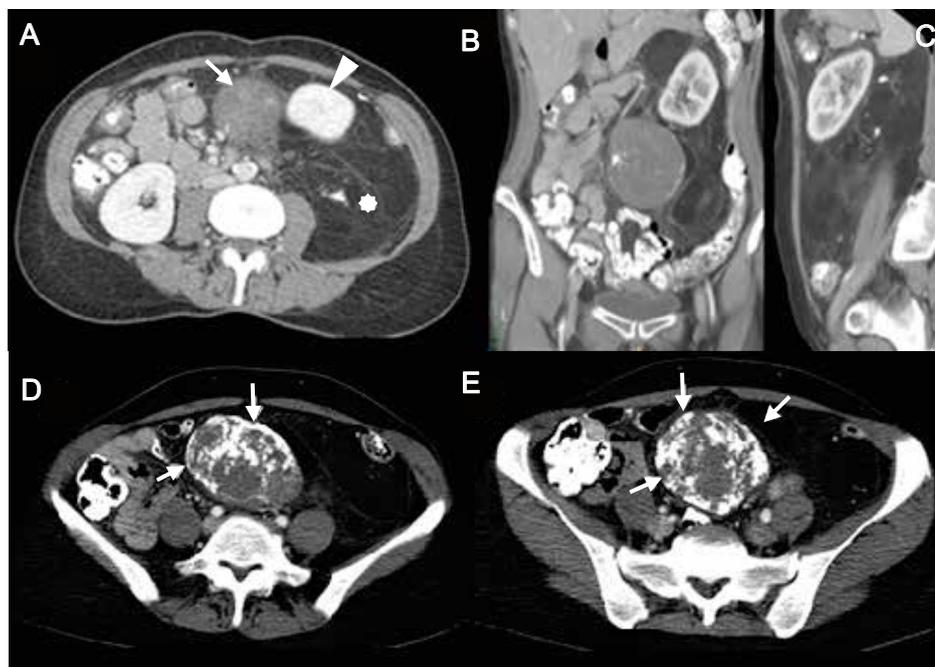


Figura 1. Tomografía de diagnóstico. **A.** Tumoración de 24 cm con componente graso con aspecto reticular (asterisco), desplaza anteriormente el riñón izquierdo (triángulo) y presenta un componente sólido en línea media con calcificaciones en el interior correspondiente al componente desdiferenciado por histología (flechas). **B,C.** Reconstrucciones sagital y coronal. **D,E.** Tomografía tras fin de tratamiento neoadyuvante, se objetiva enfermedad estable por criterios RECIST, con disminución de tamaño y aumento de calcificación en el componente sólido.

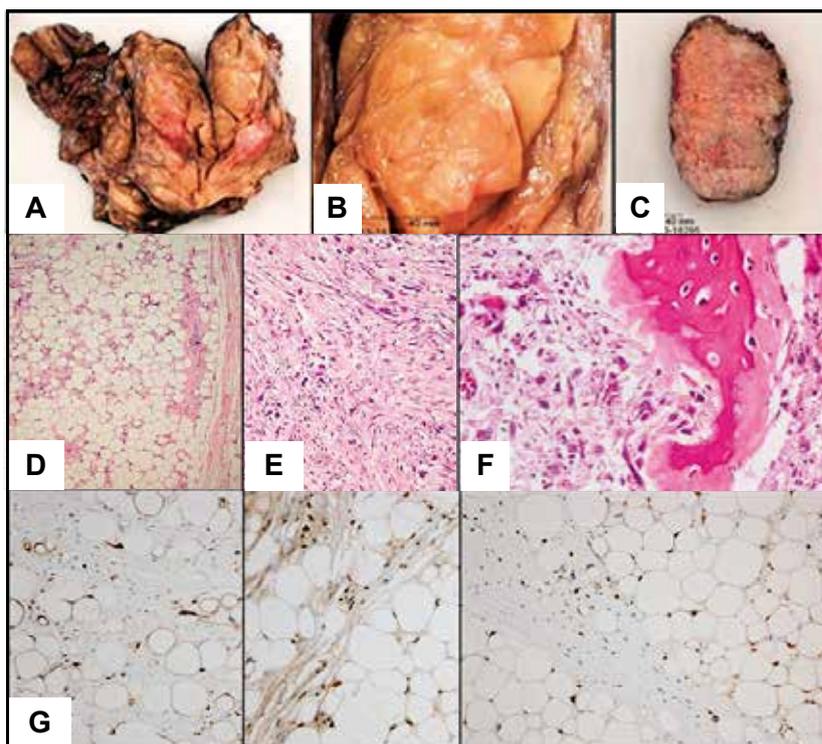


Figura 2. A. Pieza de exéresis de tumor retroperitoneal de 24 x 20 x 7 cm y 2 065 g, constituida por tejido adiposo lobulado, de aspecto homogéneo, con algunas zonas de calcificación y sin necrosis. B. Acercamiento al tejido adiposo que constituye la tumoración, con lobulaciones divididas por septos fibrosos. C. Zona de consistencia pétreo de 8.5 cm, con aspecto heterogéneo y un componente óseo entremezclado con áreas amarillas constituidas por grasa. D. HE 4X, neoplasia con áreas de patrón lipogénico bien diferenciado y fibrosis de los septos interlobulares con células estromales atípicas (liposarcoma bien diferenciado/tumor lipomatoso atípico). E. HE 20X Liposarcoma desdiferenciado, con áreas sarcomatosas compuestas por células fusiformes con patrón estoriforme, atipia y mitosis atípicas. F. HE 40X. Zonas de diferenciación heteróloga osteosarcoma-like. G. S100 (+), MDM2 (+) y CDK4 (+) en las áreas de liposarcoma bien diferenciado.

expresión de MDM2, CDK4, actina de músculo liso, S100 y ausencia de expresión de caldesmón, desmina y CD34.

Con diagnóstico de liposarcoma retroperitoneal desdiferenciado T2bN0M0, se lleva el caso a sesión multidisciplinaria. Se trata de un tumor resecable, pero se plantea su tratamiento dentro de un ensayo clínico fase II, en el que se permite la inclusión de pacientes con tumores retroperitoneales con histología de liposarcomas o leiomiomas, resecables de entrada para los que se propone tratamiento neoadyuvante. Se informa a la paciente las diferentes opciones terapéuticas y acepta su participación en el ensayo clínico GEIS-27.

Firma consentimiento informado e inicia neoadyuvancia con nilotinib 400mg/12h día 1° y 6°, y adriamicina 75 mg/m² día 5° con apoyo de GCSF día 11° al 17° en régimen trisemanal. Recibe un total de 4 ciclos entre junio y agosto del 2013, con toxicidad en forma

de alopecia Grado (G) 2, náuseas G1, emesis G1, astenia G1.

La TAC de reevaluación objetiva una enfermedad estable por criterios RECIST con disminución del tamaño tumoral y aumento de las calcificaciones en el componente desdiferenciado (**figura 1**).

En septiembre del 2013 se procede a la extirpación de la masa retroperitoneal en bloque: tumoración retroperitoneal, nefrectomía izquierda, suprarrenalectomía izquierda, pancreatocetomía corporocaudal, esplenectomía y hemicolecetomía izquierda término terminal. El postoperatorio cursa sin complicaciones. El estudio anatomopatológico informó que se trataba de un liposarcoma desdiferenciado de 24 cm con componente desdiferenciado de 8,5 cm, bordes libres (< 0,5cm) G2 de la clasificación francesa (FNCLCC). El componente desdiferenciado mostró una diferenciación heteróloga con áreas de tipo osteosarcoma-like (**figura**

2). Ante dichos hallazgos, se lleva nuevamente a sesión multidisciplinaria de sarcomas, decidiéndose el tratamiento adyuvante con radioterapia por el tamaño tumoral, borde <0,5 cm y grado. Recibió radioterapia complementaria entre febrero y marzo del 2014: 60 Gy con fraccionamiento 2 Gy/sesión sobre PTV que incluyó el lecho quirúrgico con margen, con buena tolerancia y sin toxicidades destacables.

Actualmente en seguimiento por el servicio de oncología médica sin evidencia de recaída.

DISCUSIÓN

Los sarcomas retroperitoneales (SRP) son un grupo de tumores mesenquimales que comprende aproximadamente el 10% de los sarcomas de partes blandas y son la segunda localización en frecuencia tras las extremidades. Tienen una incidencia anual estimada de 1000 nuevos casos en Estados Unidos y de 400 en España con una supervivencia global a 5 años del 50% y una tasa de recurrencia del 70%. Esta localización representa un especial desafío para los clínicos dado que la mediana de diámetro en el momento del diagnóstico suele exceder los 15 cm, lo que complica una cirugía sin residuos microscópicos (R0); además, la historia natural es peculiar con recidivas frecuentes en la cavidad abdominal e

incluso con afectación hepática conllevando en muchas ocasiones a múltiples resecciones quirúrgicas. Estas dos características motivan su especial mal pronóstico considerando todas las localizaciones de sarcomas, tan sólo un 30% de pacientes sobreviven a los 10 años, en contraste con pacientes con sarcomas de extremidades cuya supervivencia supera el 60% a los 10 años.^{1,2}

Dado el mal pronóstico de esta enfermedad así como lo complejo de su manejo, es de vital importancia la valoración multidisciplinaria en un centro de referencia ya que el adecuado manejo de estos tumores influye en el pronóstico, tal como se verá más adelante³ (figura 3).

Los SRP se presentan comúnmente como masas abdominales, frecuentemente sin síntomas acompañantes o con síntomas derivados de la invasión de tejidos adyacentes; suelen presentarse entre la quinta y sexta década de vida y no tiene relación con el sexo.⁴ En la mayoría de las ocasiones, dada la sutileza de los síntomas, los pacientes inician los estudios en atención primaria desde donde se solicita una prueba de imagen. En nuestro centro, el servicio de radiodiagnóstico es, la mayoría de las veces, el primer contacto con la atención especializada y desde donde se inicia la secuencia diagnóstica y terapéutica.

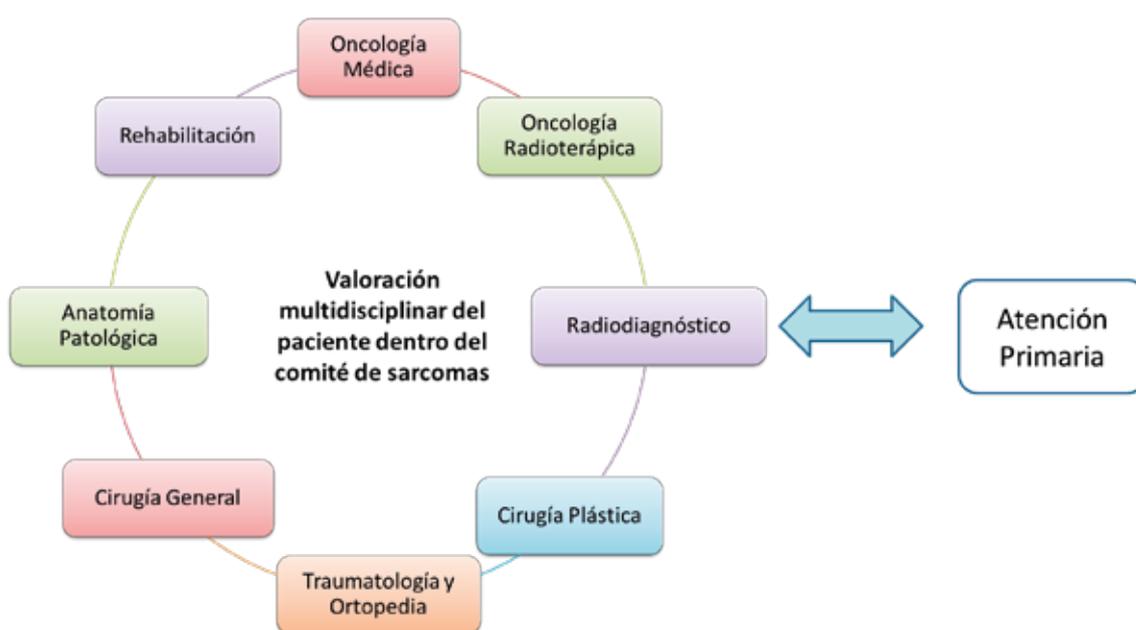


Figura 3. Valoración multidisciplinaria de los pacientes dentro de un comité de tumores.

La tomografía (CT) es la prueba más usada para evaluar tumores retroperitoneales, permite determinar la localización y la relación con las estructuras vecinas, así como detectar lesiones metastásicas. La RM excepcionalmente aporta más información. Se reserva para solventar problemas puntuales como invasión vascular o raquídea y resulta especialmente útil en la localización pélvica del tumor.⁵

La biopsia trucut es el estándar en el diagnóstico del SRP, una biopsia abierta puede ser una opción en ciertos casos; el trayecto de la biopsia debe ser planeado cuidadosamente para evitar contaminación y complicaciones.

Es importante tener en cuenta el diagnóstico diferencial y deben considerarse los tumores germinales, linfomas y otras neoplasias primarias que se originan en órganos retroperitoneales como el intestino delgado, páncreas, glándula suprarrenal o riñón. Otras tumoraciones benignas como schwannomas, neurofibromas, paragangliomas o lipomas y otras entidades como la fibrosis retroperitoneal o la enfermedad de Castleman, pueden simular un sarcoma retroperitoneal clínica y radiológicamente. Además, el retroperitoneo puede ser el asiento de metástasis de tumores primarios conocidos o desconocidos.

Entre los SRP, se distinguen 4 subtipos histológicos predominantes:

Liposarcomas bien diferenciados (LPSBD).

Los LPSBD, o también denominados tumores lipomatosos atípicos, en un 25% de los casos son de localización retroperitoneal; son tumores indolentes con agresividad locorregional que muestra evidente diferenciación lipogénica y amplificación del gen MDM2 (12q13-15). La historia natural del LPSBD consiste en una primera fase de crecimiento lento, con crecimiento progresivo a lo largo de años incluso sin metástasis y no es inusual que sean sometidos a múltiples cirugías en un intento de controlar mejor la enfermedad. En algunos casos se encuentran áreas de diferenciación no lipomatosa y habitualmente de mayor grado histológico; esta dediferenciación (liposarcoma dediferenciado) ocurre en el 20% de los SRP de novo y en un 40% de las recurrencias, esto implica la adquisición de nuevas alteraciones a nivel molecular; y la obtención de la capacidad de metástasis.^{7,8}

Liposarcoma dediferenciado (LPSDD).

El LPSDD asienta en el retroperitoneo en el 75% de los casos, se caracteriza por la amplificación de MDM2 y CDK4 a la que se asocian otros eventos moleculares que median la progresión como la hiperactivación de la vía de c-jun⁶; estos tumores se caracterizan por la alta tasa de recurrencia local (40-100% de los casos) y un riesgo incrementado de metástasis a distancia en comparación con los tumores lipomatosos atípicos (15-20 % de los casos).

Leiomiomas (LMS).

Es una neoplasia maligna de partes blandas con diferenciación muscular lisa; la localización más frecuente de este tipo de sarcoma es el retroperitoneo, incluyendo la pelvis y en segundo lugar, por frecuencia, se pueden encontrar en relación con grandes vasos (vena cava inferior y venas de extremidad inferior), así como en los miembros inferiores.

Sarcomas pleomórficos retroperitoneales (SPR).

Anteriormente conocidos como histiocitomas fibrosos malignos, descrito por vez primera por **Kauffman y Stout** en 1961; estos tumores se consideran la ruta final común de distintos tumores que experimentan una evolución progresiva hacia la dediferenciación.⁹ Muchos de los tumores clasificados antiguamente como fibrohistiocitoma maligno de localización retroperitoneal se reconocen actualmente como liposarcomas dediferenciados, gracias al avance en los métodos de caracterización fenotípica y molecular de los tumores.

Diferentes series señalan como factores de mal pronóstico el estadio avanzado al diagnóstico, alto grado histológico, la irresecabilidad del tumor primario, los márgenes afectados, así como la multifocalidad^{2,10-12}; además de los criterios mencionados, se sugiere que la presencia o ausencia de diferenciación miogénica con o sin componente de rhabdomyosarcoma influye significativamente en el pronóstico de los pacientes con liposarcomas retroperitoneales.¹³

Los sarcomas retroperitoneales habitualmente se estadifican según el TNM utilizado en el resto de sarcomas de partes blandas.¹⁴ Si se aplica esta clasificación, en la mayoría de los casos, por tratarse de tumores de más de 5 cm y localización profunda a la fascia superficial, se etiquetan como etapas IIB (los tumores G2)

Tabla 1. Clasificación de los sarcomas retroperitoneales según el *Dutch/Memorial Sloan-Kettering cancer center*¹⁵

Clasificación de los sarcomas retroperitoneales	
Etapa I	Bajo grado, resección completa, sin metástasis.
Etapa II	Alto grado, resección completa, sin metástasis.
Etapa III	Cualquier grado, resección incompleta, sin metástasis.
Etapa IV	Cualquier grado, cualquier resección, metástasis a distancia.

y III (los tumores G3). Sin embargo, en los SRP, la correlación pronóstica puede no ser tan precisa como en los sarcomas de otras localizaciones, ya que podemos encontrarnos con tumores de gran tamaño bien diferenciados con supervivencias muy prolongadas que no se correlacionan con las esperadas con el sistema TNM. Por esta razón, el Memorial Sloan Cancer Kettering Center¹⁵ ha propuesto un sistema alternativo para la estadificación de los SRP basándose en estos factores pronósticos (grado y tipo de resección quirúrgica), además de la presencia de metástasis a distancia (**tabla 1**). Aunque se trata de una clasificación más precisa, su incorporación a la práctica clínica no ha sido universal.

La cirugía sigue siendo el tratamiento estándar de los SRP y, aunque las cirugías se planifican mejor con los avances en técnicas de imagen, la supervivencia a largo plazo no ha variado en los últimos 30 años. La calidad de la cirugía es crucial en todo sarcoma, independientemente de su localización, y se conoce que el estado de márgenes microscópicos tras la resección condiciona el control local de la enfermedad y probablemente la supervivencia¹⁶. Diversos autores resaltan el rol crucial de la cirugía en el tratamiento de los SRP; resaltando que la resección en bloque con márgenes libres, la pericia del cirujano y el manejo multidisciplinar de los pacientes varían el pronóstico.¹⁷

La limitación anatómica que tiene el retroperitoneo, restringe la posibilidad de practicar cirugías con amplio margen de resección. Por eso se considera que la mayor parte de cirugías son marginales. Algunos autores

abogan por resecciones quirúrgicas agresivas para conseguir márgenes más amplios basándose en series que sugieren que la resección en bloque disminuye en 3 veces el riesgo de recaídas locales^{18,19} y que la morbilidad y mortalidad a los 30 días es aceptable.²⁰ Aunque no hay un consenso formal en este sentido, se recomienda con grado de evidencia IVB la resección en bloque teniendo en cuenta que la resección de los tejidos que rodean al tumor son estructuras viscerales (riñón, colon, intestino delgado, páncreas o bazo) y que la resección parcial de estos órganos representa habitualmente una morbilidad añadida. Debido a ello, la individualización de cada caso es importante, atendiendo a otros factores que puedan contribuir a la morbimortalidad así como al control local y a distancia, conociendo que el beneficio en supervivencia es menor en tumores de alto grado por lo que, quizás, haya que considerar otro tipo de estrategias en este subgrupo de pacientes.^{21,22}

La aplicación de radioterapia (RT) en SRP resulta compleja por requerir extensos volúmenes de tratamiento y por la proximidad de estructuras vecinas anatómicas críticas, especialmente el hígado y el intestino delgado. Diversas series han fallado en establecer el beneficio del tratamiento adyuvante con RT en supervivencia global (SG) y en supervivencia libre de progresión (SLP) con un beneficio en control local que es cuestionable^{23,24}; así mismo, la estrategia neoadyuvante, estudiada en ensayos fase II en diversas localizaciones, sugiere que el uso de RT neoadyuvante, sola o en concomitancia, es bien tolerada y aumenta la necrosis tumoral sin demostrar una mejoría en la supervivencia.^{25,26} Actualmente se explora este abordaje terapéutico en un ensayo fase III (STRASS) que compara cirugía con o sin radioterapia neoadyuvante.

A la vista de la evidencia actual, el uso de RT probablemente mejore el control local en casos seleccionados²⁷ recomendándose la adición de radioterapia en tumores superficiales mayores de 5 cm y en tumores profundos menores de 5 cm pero de alto grado. En el caso de tumores profundos de más de 5 cm deben considerarse las secuelas en relación al riesgo/grado histológico.⁵

El papel de la quimioterapia en el tratamiento de los SRP está poco explorado; la mayoría de bibliografía al respecto, se basa en el

tratamiento de sarcomas de partes blandas; donde los sarcomas retroperitoneales tienen una pequeña representación. Desde los años 70, los fármacos más activos en el tratamiento de los SPB son la doxorubicina y la ifosfamida sin poder afirmar, con la información disponible, que un esquema de quimioterapia en combinación sea más efectivo que la doxorubicina en monoterapia en términos de supervivencia global en enfermedad avanzada. Ni la adyuvancia o neoadyuvancia se consideran un estándar, la adyuvancia aporta un beneficio en control local y supervivencia en pacientes con SPB sobre todo localizados en extremidades.²⁸ Dada la poca evidencia en este contexto, la adyuvancia se debe proponer como opción en relación al riesgo individual de cada paciente (según el grado, el tamaño y la localización).^{29,30}

La quimioterapia neoadyuvante hace posible medir la respuesta a los tratamientos y aumenta el grado de necrosis tumoral que es factor pronóstico de recurrencia local y supervivencia global³¹; además se sugiere que mejora las tasas de márgenes negativos y un mejor control local y supervivencia en pacientes respondedores.³² La quimioterapia no está exenta de toxicidades por lo que la recomendación de quimioterapia neoadyuvante debe considerarse en un contexto multidisciplinario para casos seleccionados con confirmación histológica y en tumores de mediano a alto grado.

De manera global, la evidencia del tratamiento quimioterápico se deriva de ensayos donde se mezclan diferentes localizaciones e histologías, dificultando la extrapolación de los resultados a este grupo de especial mal pronóstico. El escenario neoadyuvante es de particular atractivo en SRP ya que permite valorar la respuesta, facilitar la cirugía así como realizar el estudio de biomarcadores y factores pronósticos.

Como se ha mencionado previamente, la doxorubicina es el fármaco que tiene más actividad en los SPB y por extrapolación en los SRP; su efectividad se ve limitada por su toxicidad y el desarrollo de mecanismos de resistencia asociados a la sobreexpresión de P-gp (*P-glycoprotein*) y MRP-1 (*multidrug resistance-related protein-1*). Estas proteínas transportadoras dependientes de ATP, se

encargan de eliminar la doxorubicina, reduciendo su efecto antitumoral. **Villa et al (2012)**, demostraron que el nilotinib tiene un efecto antiproliferativo, además de bloquear la actividad de MDR-1 y P-gp, lo que sugiere que en combinación con doxorubicina, actuaría de manera sinérgica.³³

Nilotinib es un inhibidor tirosina quinasa (ITK) de segunda generación que inhibe competitivamente al ATP de la proteína Bcr-Abl e impide la activación de las vías mitogénicas y antiapoptóticas dependientes de Bcr-Abl, lo que conduce a la muerte del fenotipo de Bcr-Abl. Asimismo, inhibe las tirosina quinasas del receptor del PDGF incluyendo la tirosina quinasa FIP1L1-PDGFR α , la TEL-PDGFR β , así como el receptor c-kit del factor de células madre con actividad tirosina quinasa.³⁴ La inhibición tirosina quinasa asociado a una terapia convencional en el escenario neoadyuvante, constituye una estrategia innovadora en el tratamiento de los SRP. Los resultados del estudio fase I de la combinación (nilotinib – doxorubicina) demostraban que es una opción terapéutica bien tolerada, sin toxicidades añadidas (ASCO 2014).³⁵

CONCLUSIONES

El manejo multidisciplinar en centros de referencia de los pacientes con SRP es importante; se debe individualizar cada caso y valorar el riesgo/beneficio de las terapias sugeridas para decidir la mejor secuencia terapéutica con la mínima morbilidad.

Hasta el momento, la cirugía es el pilar fundamental en el tratamiento de los SRP que tiene impacto en supervivencia por lo que se debe procurar llevar a cabo cirugías en bloque con márgenes libres. Por otro lado, ni la RDT ni la quimioterapia han demostrado beneficio en supervivencia en SRP; la pobre representación de este subgrupo en los estudios de SPB limita la extrapolación de los resultados por lo que ensayos dirigidos a esta población son necesarios. Se recomienda individualizar cada caso y valorar las opciones de adyuvancia, en especial, en pacientes con tumores de más de 5 cm, pobremente diferenciados; cirugías con residuo tumoral macroscópico y bordes afectos / cercanos.

La inclusión de pacientes con SRP en ensayos

clínicos que evalúan el papel de la neoadyuvancia, permitirá establecer no sólo la actividad antitumoral del tratamiento, sino un mejor conocimiento de los cambios moleculares del tumor y la identificación de factores predictores de respuesta.

REFERENCIAS

- Gronchi A, Casali P, Fiore M, et al. Retroperitoneal soft tissue sarcomas: patterns of recurrence in 167 patients treated at a single institution. *Cancer*. 2004;100:2448-55.
- Lewis J, Leung D, Woodruff J, Brennan M. Retroperitoneal soft-tissue sarcoma: analysis of 500 patients treated and followed at a single institution. *Ann Surg*. 1998; 228:355-65.
- Benson C, Judson I. Role of expert centres in the management of sarcomas - A UK perspective. *Eur J Cancer*. 2014;50(11):1951-1956.
- Windham TC, Pisters PWT. Retroperitoneal sarcomas. *Cancer Control J Moffitt Cancer Cent*. 2005;12:36-43.
- Clinical E, Guidelines P. Soft tissue and visceral sarcomas: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol / ESMO*. 2012;23 Suppl 7:92.
- Mariani O, Brennetot C, Coindre J-M, et al. JUN oncogene amplification and overexpression block adipocytic differentiation in highly aggressive sarcomas. *Cancer cell*. 2007;11:361-74.
- Crago A, Singer S. Clinical and Molecular Approaches to Well-differentiated and Dedifferentiated Liposarcoma. *Curr Opin Oncol*. 2012; 23:373-378.
- Henricks W, Chu Y, Goldblum J, Weiss S. Dedifferentiated liposarcoma: a clinicopathological analysis of 155 cases with a proposal for an expanded definition of dedifferentiation. *Am J Surg Pathol*. 1997; 21:271-81.
- Akerman M. Malignant fibrous histiocytoma—the commonest soft tissue sarcoma or a nonexistent entity? *Acta Orthop Scand Suppl*. 1997; 273:41-46.
- Stoeckle E, Coindre J, Bonvalot S, et al. Prognostic factors in retroperitoneal sarcoma: a multivariate analysis of a series of 165 patients of the French Cancer Center Federation Sarcoma Group. *Cancer*. 2001; 92:359-68.
- Toulmonde M, Bonvalot S, Ray-Coquard I, et al. Retroperitoneal sarcomas: patterns of care in advanced stages, prognostic factors and focus on main histological subtypes a multicenter analysis of the French Sarcoma Group. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol / ESMO*. 2014; 25:730-4.
- Van Dalen T, Hoekstra H, van Geel A, et al. Locoregional recurrence of retroperitoneal soft tissue sarcoma: second chance of cure for selected patients. *Eur J Surg Oncol J Eur Soc Surg Oncol Br Assoc Surg Oncol*. 2001;27:564-8.
- Gronchi A, Collini P, Valeri B, et al. Malignancy grade and immunohistochemical myogenic/rhabdomyoblastic differentiation as an outcome determinant in retroperitoneal liposarcoma. *J Clin Oncol*. 2014; 5s(suppl): abstr 10588.
- Edge S, Byrd D, Compton C. AJCC (American Joint Committee on Cancer). Cancer Staging Manual, 7th edition. In: New York, USA: Springer; 2010:291.
- Van Dalen T, Hennipman A, Van Coevorden F, et al. Evaluation of a clinically applicable post-surgical classification system for primary retroperitoneal soft-tissue sarcoma. *Ann Surg Oncol*. 2004; 11(5):483-490.
- Enneking WF, Spanier SS, Goodman MA. A system for the surgical staging of musculoskeletal sarcoma. *Clin Orthop Relat Res*:106-20.
- Toulmonde M, Bonvalot S, Méeus P, et al. Retroperitoneal sarcomas: patterns of care at diagnosis, prognostic factors and focus on main histological subtypes a multicenter analysis of the French Sarcoma Group. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol / ESMO*. 2014;25:735-42.
- Pisters PWT. Resection of some -- but not all -- clinically uninvolved adjacent viscera as part of surgery for retroperitoneal soft tissue sarcomas. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 2009;27:6-8.
- Raut C, Swallow C. Are radical compartmental resections for retroperitoneal sarcomas justified? *Ann Surg Oncol*. 2010;17:1481-4.
- Tseng W, Martinez S, Tamurian R, Chen S, Bold R, Canter R. Contiguous organ resection is safe in patients with retroperitoneal sarcoma: An ACS-NSQIP analysis. *J Surg Oncol*. 2011;103:390-4.
- Gronchi A, Miceli R, Colombo C, et al. Frontline extended surgery is associated with improved survival in retroperitoneal low- to intermediate-grade soft tissue sarcomas. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol / ESMO*. 2012;23:1067-73.
- Gronchi A, Pollock R. Surgery in retroperitoneal soft tissue sarcoma: a call for a consensus between Europe and North America. *Ann Surg Oncol*. 2011;18:2107-10.
- Le Pêchoux C, Musat E, Baey C, et al. Should adjuvant radiotherapy be administered in addition to front-line aggressive surgery (FAS) in patients with primary retroperitoneal sarcoma? *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol / ESMO*. 2013;24:832-7.
- Choi A, Barnholtz-Sloan J, Kim J. Effect of radiation therapy on survival in surgically resected retroperitoneal sarcoma: a propensity score-adjusted SEER analysis. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol / ESMO*. 2012;23:2449-57.
- Gronchi A, De Paoli A, Dani C, et al. Preoperative chemotherapy for localised retroperitoneal sarcoma: A phase I-II study from the Italian Sarcoma Group. *Eur J Cancer*. 2014;50:784-92.
- Yoon S, Duda D, et al. Phase II Study of Neoadjuvant Bevacizumab and Radiation Therapy for Resectable Soft Tissue Sarcomas. 2012;81:1081-1090.
- Mohindra P, Neuman HB, Kozak KR. The role of radiation in retroperitoneal sarcomas. *Curr Treat options Oncol*. 2013;14:425-441.
- Pervaiz N, Colterjohn N, Farrokhyar F, Tozer R, Figueredo A, Ghert M. A systematic meta-analysis of randomized controlled trials of adjuvant chemotherapy for localized resectable soft-tissue sarcoma. *Cancer*. 2008;113:573-581.
- Italiano A, Delva F, Mathoulin-Pelissier S, et al. Effect of adjuvant chemotherapy on survival in FNCLCC grade 3 soft tissue sarcomas: a multivariate analysis of the French Sarcoma Group Database. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol / ESMO*. 2010;21:2436-41.
- Frustaci S, Gherlinzoni F, De Paoli A, et al. Adjuvant chemotherapy for adult soft tissue sarcomas of the extremities and girdles: results of the Italian randomized cooperative trial. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 2001;19:1238-47.
- Eilber FC, Rosen G, Eckardt J, et al. Treatment-induced pathologic necrosis: a predictor of local recurrence and survival in patients receiving neoadjuvant therapy for high-grade extremity soft tissue sarcomas. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 2001;19:3203-9.
- Meric F, Hess K, Varma D, et al. Radiographic response to neoadjuvant chemotherapy is a predictor of local control and survival in soft tissue sarcomas. *Cancer*. 2002;95:1120-6.
- Villar V, Vögler O, Martínez-Serra J, et al. Nilotinib counteracts P-glycoprotein-mediated multidrug resistance and synergizes the antitumoral effect of doxorubicin in soft tissue sarcomas. *PLoS one*. 2012;7:37735.
- Blay J, Von Mehren M. Nilotinib: a novel, selective tyrosine kinase inhibitor. *Semin Oncol*. 2011;38 Suppl 1:S3-S9.
- Broto J, Redondo J, Martínez-Trufero J, et al. Nilotinib as co-adjuvant treatment with doxorubicin in sarcomas: Phase I trial results—A Spanish Group for Research on Sarcoma (GEIS) study. *J Clin Oncol*. 2014;5s(suppl):abstr 10573.

Declaración de conflictos de intereses: Los autores declaran que no existen potenciales conflictos de intereses con este reporte de caso.

Consideraciones generales en el manejo del Cáncer de Próstata resistente a la castración (CPRC)

General considerations in the management of Castration Resistant Prostate Cancer.

Fernando Salas¹, Fanny Via Y Rada¹, Alejandro Kobashigawa¹, Cesar Torres², Pilar Milla³, Gloria Huarcaya², Carlos Aliaga¹

RESUMEN

A la luz de los recientes avances en genética y medicina molecular, se han ido esclareciendo los mecanismos de sensibilidad y resistencia a la terapia anti hormonal, así como los complejos mecanismos biológicos de la progresión de la enfermedad y la metástasis, los que han obligado a cambiar conceptos y enfoques para el manejo, tanto en el diagnóstico, la evolución o progresión a enfermedad metastásica y aún para la terapia preventiva. En la era post docetaxel, ya se disponen de nuevos agentes citostáticos (cabazitaxel), hormonales (abiraterona y enzalutamida), inmunomoduladores como el sipuleucel T, radiofármacos (radio-223) y el cabozantinib entre los agentes blanco molecular específicos y cuyo desarrollo será revisado en este artículo de revisión.

ABSTRACT

In light of recent advances in genetics and molecular medicine, have been clarifying the mechanisms of sensitivity and resistance to anti-hormonal therapy and complex biological mechanisms of disease progression and metastasis, which have forced change attitudes and management approaches, both in diagnosis, evolution or progression to metastatic disease and even for preventive therapy. In the post docetaxel was already the new cytostatic agents (cabazitaxel), hormonal (abiraterone and enzalutamide), immunomodulators such as sipuleucel T, radiopharmaceuticals (radium-223) and cabozantinib between specific molecular target agents whose development will be reviewed in this review article.

Palabras clave: *Cáncer de próstata resistente a la castración, inmunoterapia, terapia blanco dirigida, hormonoterapia.*

Keywords: *Prostate cancer resistant to castration, immunotherapy, targeted therapy, hormonal therapy.*

Afiliaciones:

1, Hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen.

2, Hospital Nacional Hipólito Unanue.

3, Hospital Nacional Arzobispo Loayza.

Autor para correspondencia:

Jorge Fernando Salas Sánchez
EsSalud - Hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen.
Av. Grau 800-Lima 13
Teléfono: 324-2983
E-mail: fernandosalassanchez@gmail.com

Recibido el 24 de diciembre de 2013
Aceptado para publicación el 11 de junio de 2014

INTRODUCCIÓN

El cáncer de próstata se caracteriza por un comportamiento clínico marcadamente heterogéneo y que en la enfermedad avanzada es resistente a la castración (CPRC). Se presenta desde una simple recurrencia bioquímica hasta una enfermedad letal, previamente manifestada por el desarrollo de una alta carga tumoral sistémica y usualmente acompañada de un amplio y difícil cotejo sintomático que requieren de estrategias de manejo terapéutico diferenciado.

Un porcentaje de pacientes en estadios tempranos, experimentarán falla bioquímica (elevación progresi-

va del PSA, sin metástasis) a la cirugía o radioterapia inicial definitiva, donde no todos serán tributarios de rescate radical con modalidad alterna y podrían ser elegibles para terapia de deprivación hormonal, sobre todo aquellos con una velocidad de duplicación del PSA acelerada (menor de 03 meses) o score de Gleason alto e invariablemente asociadas con muerte por cáncer y con una supervivencia media de 5-6 años, comparado a los 13 años para pacientes con parámetros más favorables, como un tiempo de doblaje de PSA superior a los 12 meses o un Gleason favorable.¹

En la enfermedad avanzada con carga tumoral mínima (confinada a los ganglios o al esqueleto axial), la

sobrevida global alcanza una mediana de 51 meses, diferente a la enfermedad extensa (compromiso visceral, esqueleto apendicular) con una mediana de 27,5 meses de sobrevida global.

En la era post docetaxel, hay disponibles nuevos agentes citostáticos (cabazitaxel), hormonales (abiraterona y enzalutamida), inmunomoduladores (sipuleucel T), radiofármacos (radium 223) y el cabozantinib entre los agentes blanco molecular específicos que han mostrado resultados prometedores (figura 1).

estimulante de colonias (GM-CSF), para activar nuevas APCs. Las APC cargadas con antígeno se re-infunden en el paciente, estimulando la respuesta de células T contra las células cancerosas de la próstata. Se administra una vez cada 2 semanas, por un total de tres dosis.

En el estudio, el grupo que recibió Sipuleucel-T presentó una reducción relativa del 22% en el riesgo de muerte comparado a placebo (25,8 meses vs 21,7 meses, respectivamente). La probabilidad de sobrevida a los 36 meses fue del 31,7% vs 23%, respectivamente.² Sus efectos adversos asociados son: escalofríos, fatiga, lumbalgia, fiebre, náuseas, artralgia, vómitos y cefalea, la mayoría de ellos manejables y de mínima a moderada intensidad.³

INMUNOTERAPIA

SIPULEUCEL T

Aprobado por la FDA en el 2010 y recomendado con categoría 1 en las guías clínicas de la National Comprehensive Cancer Network (NCCN) desde el 2010, luego de conocerse los resultados del estudio de fase III IMPACT, que incluyó 512 pacientes con CPRC metastásico, asintomáticos o mínimamente sintomáticos.

Sipuleucel-T (Provenge, APC8015) promueve la presentación de antígenos mejorando la respuesta inmune mediada por células T. Sipuleucel-T contiene células presentadoras de antígeno (APCs) que se obtienen del paciente a través de aféresis estándar, dos días antes de la infusión programada. Estas APCs son cultivadas con una proteína de fusión recombinante (PA2024) que contiene fosfatasa ácida prostática (PAP) y factor

HORMONOTERAPIA

Desde que Huggins y Hodges, demostraron la dependencia andrógena del cáncer avanzado de próstata (1940), la privación hormonal es una pieza angular en el manejo de esta enfermedad. En 1971, Schally y colaboradores describieron la hormona liberadora de la hormona luteinizante (LHRH) y posteriormente la síntesis de sus análogos, permitió el tratamiento de esta neoplasia en estadios avanzados y tempranos, con enfermedad asintomática y elevación progresiva del PSA.

Las opciones de manipulación con segundas líneas hormonales no habían mostrado previamente

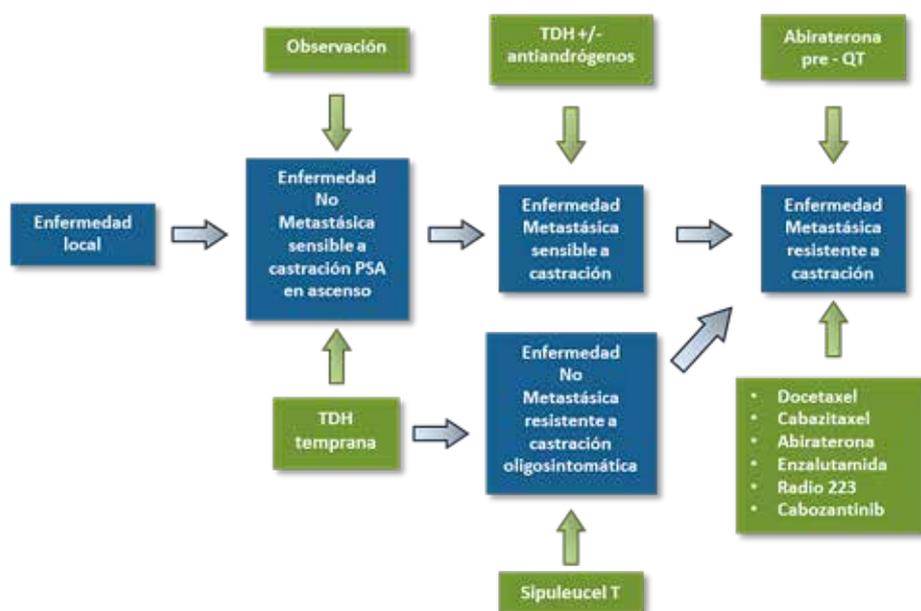


Figura 1. Opciones terapéuticas según los diferentes escenarios.

beneficio en la sobrevida, y es hasta esta década donde los nuevos antiandrógenos, mostraron resultados sorprendentes. Igualmente, el desarrollo de nuevos y menos tóxicos “antagonistas” de la LHRH, ofrecen ahora la posibilidad de deprivaciones hormonales más rápidas y sin los riesgos de los “efectos flare” (brusca elevación de los niveles séricos de testosterona) (**figura 2**).

ABIRATERONA

La abiraterona, es un inhibidor selectivo de la biosíntesis androgénica a nivel del citocromo CYP17, enzima crítica en la síntesis androgénica a nivel suprarrenal, testicular e intratumoral. En el estudio COU-AA-301, 1195 pacientes (CPRC metastásico, falla previa al docetaxel), fueron randomizados, en una relación 2:1, a abiraterona con prednisona o prednisona más placebo. La sobrevida fue de 14,8 meses para abiraterona (1000 mg/día) vs 10,9 meses en el brazo control (prednisona 10 mg/día), la SLR también favoreció al grupo de estudio; 5,6 vs 3,6 meses para placebo, observándose en el análisis, que todos los subgrupos se beneficiaron.⁴

En el estudio doble ciego COU-AA-302, se aleatorizaron 1088 pacientes a recibir abiraterona (1000 mg) más prednisona (5 mg bid) o placebo más prednisona, en pacientes sin exposición previa al docetaxel. Las variables principales fueron la SLR ósea y SG.⁵ Luego del primer análisis interino, se canceló el ciego debido a que la SLR radiológica fue de 16,5 vs 8,3 meses a favor de abiraterona. Adicionalmente, el inicio de quimioterapia y uso de analgésicos opiodes se retardó significativamente en el grupo de abiraterona. Aunque existió una tendencia significativa al incremento de la sobrevida a favor de abiraterona (media no alcanzada vs 27,2 meses, con un seguimiento de 22 meses), la ruptura del ciego y el cruce de los pacientes de la rama placebo a la abiraterona, afectó la posterior habilidad de demostrar un valor significativo en los análisis de sobrevida; sin embargo, la tendencia en una mejor sobrevida está sustentada en el hecho de que esta fue consistentemente favorable en todos los subgrupos de pacientes, incluyendo a los más ancianos y aquellos con pobre estado de actividad, dolor importante y una gran masa tumoral.

ENZALUTAMIDA

La enzalutamida impide la translocación del complejo ligando receptor androgénico del citoplasma al núcleo, e impide la unión al ADN y el reclutamiento de coactivadores de la transcripción. La FDA aprobó su uso en el 2012 luego de que el estudio AFFIRM, mostrara que enzalutamida prolonga la supervivencia en hombres con CPRC después de la quimioterapia.⁶ Este estudio doble ciego estratificó una muestra poblacional de 1199

pacientes basado en el estado ECOG y la intensidad del dolor. Se los aleatorizó a razón de 2:1 para recibir enzalutamida oral en dosis de 160 mg/día (800 pacientes) o placebo (399 pacientes).

El análisis (luego 520 fallecimientos) demostró que la mediana de supervivencia global fue de 18,4 y 13,6 meses (enzalutamida versus placebo; HR=0,63; IC95%: 0,53-0,75; P<0,001). Adicionalmente, se mostró la superioridad de enzalutamida en relación a las variables secundarias, con una reducción del 50% ó más en el nivel de antígeno prostático específico (54% vs. 2%, P<0,001); la tasa de respuesta de tejido blando (29% vs. 4%, P<0,001); la tasa de respuesta de calidad de vida (43% vs. 18%, P<0,001); el tiempo hasta la progresión de PSA (8,3 vs. 3,0 meses; HR=0,25; P<0,001); supervivencia radiográfica sin progresión del cáncer (8,3 vs. 2,9 meses; HR= 0,40; P<0,001); y tiempo hasta el primer evento relacionado con el sistema óseo (16,7 vs. 13,3 meses; HR=0,69; P<0,001).

DEGARELIX

La posibilidad de interacción farmacológica sobre el eje hipotálamo-hipofisario ha permitido ya desde los años 70, el desarrollo de agentes que mediante la competencia con las hormonas endógenas naturales, como la LHRH, producen un estado de castración médica. Esta interacción ha ocurrido bajo dos modalidades, la primera de ellas que mediante el efecto agonista continuo, conducía a una depleción hipofisaria, por agotamiento, de la hormonas estimulantes gonadales (LH / FSH) y la segunda accionando antagónica y competitivamente sobre los receptores hipofisarios respectivos, evitando por tanto la liberación de la LH o FSH y conduciendo a una sostenida supresión de la testosterona, con la consiguiente detención del crecimiento tumoral.

La ventaja clínica de este segundo mecanismo de acción, es la prevención del “efecto flare” secundario a la incrementada concentración de las hormonas estimulantes gonadales, como consecuencia directa de las elevadas concentraciones de la LHRH y que clínicamente en ciertas circunstancias podrán traducirse en obstrucciones ureterales, incremento del dolor óseo o la compresión medular. Estos datos fueron mostrados en el estudio de fase III CS21 que comparó dos dosis del degarelix vs. leuprolide, un agonista de la LHRH. Degarelix no fue inferior a leuprolide en mantener bajos los niveles de testosterona, mostrando una supresión más rápida de la testosterona y el PSA.⁷ Posteriormente, se publicaron resultados que parecieran sugerir la superioridad del degarelix sobre el leuprolide en relación al control de la neoplasia prostática. Este agente recibió aprobación por la FDA y la EMA en el 2009.⁸

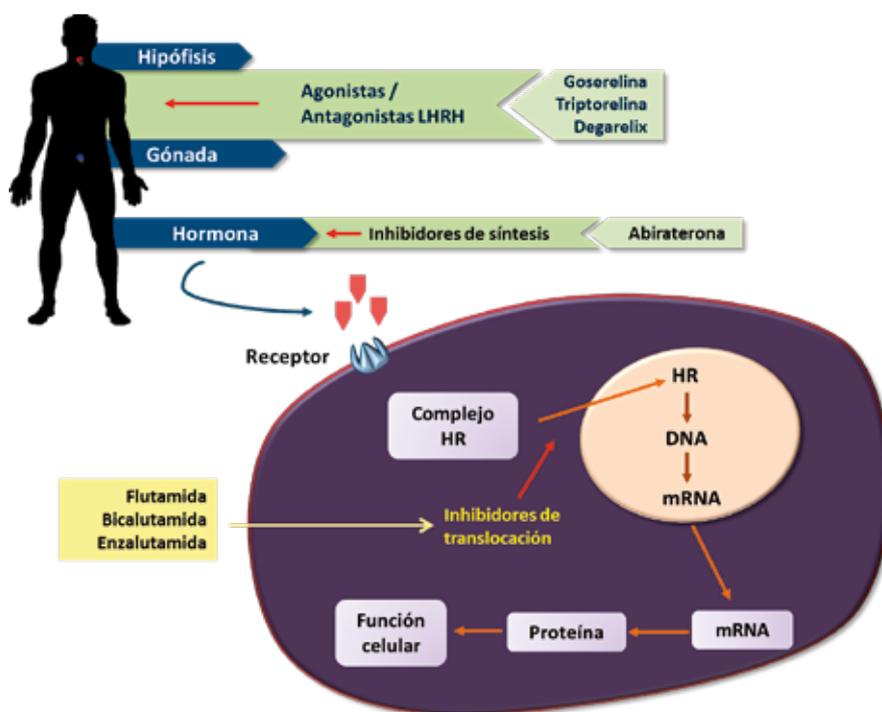


Figura 2. Opciones de intervención hormonal.

A pesar de que la terapia hormonal está asociada a un perfil de baja toxicidad comparado a otros tipos de tratamiento, está vinculada a potenciales efectos adversos en la calidad de vida, incluyendo la disfunción sexual, bochornos, fatiga, anemia, disminución de la densidad ósea y de la masa muscular, alteración del perfil lipídico, depresión, disfunción cognitiva y empeoramiento del síndrome metabólico con efecto en el metabolismo de la glucosa y morbilidad cardiovascular, además de los eventos propios asociados a cada grupo o familia de medicamentos en particular, como son los relacionados a la elevación de los mineralocorticoides, retención de líquidos, edemas, hipokalemia e hipertensión para los bloqueadores de la biosíntesis androgénica, o diarreas y convulsiones para los bloqueadores de los receptores androgénicos o reacciones cutáneas en los sitios de aplicación de los agentes deprivadores hormonales.⁹⁻¹⁵

La abundancia de estos efectos secundarios conllevó al desarrollo de la terapia de privación reversible, ya que su "administración intermitente" pareciera retardar la aparición de clones resistentes a la manipulación hormonal, mientras que simultáneamente proporcionaría un alivio de los eventos adversos asociados a la castración, proporcionando una alternativa terapéutica altamente atractiva.

En una población de pacientes solo con recurrencia bioquímica post radioterapia definitiva, se demostró la no inferioridad de la intermitencia vs la terapia

continua, en relación a la supervivencia, extendiéndose los resultados para los estadios avanzados, sugiriendo que debería ser una oferta terapéutica frecuente, a fin de aprovechar la mejora de la calidad de vida de los pacientes y la disminución de los costos sanitarios que implica una terapia continua de larga duración.¹⁶⁻¹⁸

QUIMIOTERAPIA

A pesar de que el tratamiento hormonal permite un control duradero y eficaz de los síntomas relacionados con el cáncer de próstata metastásico, en casi todos los pacientes, el tumor se vuelve resistente a la supresión androgénica, escenario clínico al que se denomina "resistencia a la castración".¹⁹

Desde los años 70 se ha estado investigando el rol de la quimioterapia en pacientes afectados de cáncer próstata, mostrando tan sólo un 8,7% de respuestas objetivas, pero sin mejoría en la supervivencia global. En los años 90 se introdujo el PSA como variable de valoración indirecta de respuesta, lo que permitía una evaluación más objetiva. Otro paso importante para estimar la eficacia de los tratamientos fue la introducción de parámetros que permitían valorar la paliación obtenida mediante escalas de calidad de vida, de valoración del dolor y del consumo de analgésicos.¹⁹⁻²²

En 1996, con estos parámetros de evaluación ya en uso clínico, se publicó un estudio que evaluó el

Salas

tratamiento de mitoxantrona, 12 mg/m² junto con prednisona a dosis bajas frente a prednisona sola, con el objetivo principal de estimar la respuesta obtenida en el alivio del dolor. En un estudio paralelo realizado por el CALGB se comparó un tratamiento con mitoxantrona 14 mg/m² junto con hidrocortisona frente a hidrocortisona sola. Aunque modestos, los resultados positivos de estos dos estudios estimularon la investigación del papel de nuevos fármacos y quimioterapia en el tratamiento del cáncer de próstata.²³

En el año 1996, la FDA autorizó su asociación a prednisona para el tratamiento paliativo del cáncer de próstata hormonorefractario. **Tannock et al.**, estudió mitoxantrona en combinación con prednisona y demostró un beneficio significativo en la paliación de síntomas respecto a prednisona sola. Se observó una reducción en las escalas de dolor y la no necesidad de aumentar el uso de analgesia.²³ La duración de la paliación fue mayor también en la rama de mitoxantrona (43 vs. 18 semanas) y el tratamiento fue bien tolerado, pero sin mejorar la supervivencia. Basado en estos pobres resultados, la mitoxantrona y prednisona se consideraron el tratamiento estándar con quimioterapia de los pacientes con cáncer de próstata hormonorefractario.

Mejorar la calidad de vida, con disminución del dolor sin ningún beneficio en términos de supervivencia global (SG) creó la necesidad de buscar nuevas estrategias. Es así que en el año 2004, surge docetaxel, un taxano que se une de manera reversible a la subunidad beta de la tubulina, inhibiendo la polimerización en microtúbulos estables pero poco funcionales. Así altera la red tubular de las células que es esencial para las funciones vitales de la mitosis e interfase celular. Es posible que el docetaxel también induzca la muerte celular por apoptosis y lisis celular, a través de la inducción de la fosforilación de bcl2.

El estudio TAX 327 se diseñó con el objetivo de valorar si el tratamiento con docetaxel y corticoides a dosis bajas, podía mejorar la supervivencia obtenida con mitoxantrona y prednisona.²⁴ Igualmente, el estudio SWOG 9916 comparó el tratamiento con docetaxel y estramustina frente a mitoxantrona asociada a prednisona.²⁵ Los resultados de ambos estudios aleatorizados nos indican que los tratamientos con docetaxel (ya sea con prednisona a dosis bajas o con estramustina) mejoran la supervivencia global de forma estadísticamente significativa, aunque con un beneficio de aproximadamente 2,5 meses. Aunque la ganancia de supervivencia es modesta, no hay que olvidar lo que podría ser más importante; se observa un mayor beneficio en paliación de los pacientes: mejoría del dolor, disminución del consumo de analgesia y mejoría en los parámetros de calidad de vida, incluso si se consideran

pacientes con edad superior a 70 años.⁷ En el año 2004 la FDA aprobó docetaxel en combinación con prednisona para el tratamiento de cáncer de próstata metastásico hormono refractario.

Los taxanos representaron en estas dos últimas décadas la mejor clase de agentes quimioterapéuticos utilizados en tratamiento de tumores sólidos, sin embargo su alta afinidad para el desarrollo de la resistencia a múltiples drogas (MDR), que describe la capacidad de tumores en contacto con una droga citotóxica de desarrollar resistencia a muchas otras drogas no relacionadas, limitaron su desarrollo. Hay diversos mecanismos involucrados en este fenómeno el principal de ellos es la reducción en la concentración intracelular de la droga debido a la sobreexpresión de bombas de membrana en particular la p-glicoproteína.

Un nuevo taxano, el cabazitaxel, fue seleccionado debido a su baja afinidad, para la bomba de flujo de drogas dependiente de ATP.^{26,27} El cabazitaxel, promueve el ensamblaje de la tubulina y estabilización microtúbulos e induce el enfriamiento de la polimerización tan potentemente como docetaxel. Adicionalmente cabazitaxel fue más potente que el docetaxel en varias líneas celulares de cáncer con resistencia adquirida al docetaxel debida a una sobreexpresión de p-glicoproteína.²⁷

A través, del estudio TROPIC que comparó cabazitaxel frente a mitoxantrona, cabazitaxel alcanzó una mediana de supervivencia global de 15,1 meses frente a 12,7 meses de mitoxantrona, con una significación estadística y una reducción del riesgo de muerte del 30% favorable a cabazitaxel.²⁸ Cabazitaxel demostró su beneficio en la supervivencia aun en grupos de pacientes con muy mal pronóstico, así como en los pacientes que habían progresado durante el tratamiento con docetaxel y luego de tres meses siguientes de haber completado el tratamiento con docetaxel. Este dato corrobora la eficacia de cabazitaxel con independencia de la respuesta a docetaxel, y confirma los estudios preclínicos que demostraban su eficacia en líneas celulares resistentes a docetaxel.

Es con esta información que la FDA (junio 2010) aprueba el uso de cabazitaxel y también que en marzo 2011, la Agencia Española de Medicamentos y productos sanitarios, autoriza a cabazitaxel en combinación con prednisona en el tratamiento de pacientes con cáncer de próstata resistentes a la castración y que fueron tratados previamente con una combinación terapéutica conteniendo docetaxel.

La toxicidad más importante evaluada con estos tres agentes quimioterápicos fue la neutropenia grado III-IV. Los efectos adversos no hematológicos más frecuentes incluyeron alopecia, fatiga, náusea, dia-

rea y neuropatía así como complicaciones cardiovasculares y tromboembólicas que también estuvieron presentes pero con menor frecuencia.^{23-25,28}

RADIOFÁRMACOS

RADIO-223 (²²³Ra)

El ²²³Ra es un radiofármaco que emite partículas alfa, que presenta actividad calcio-mimética, de tal forma que en el hueso se dirige hacia áreas de alta renovación ósea y áreas circundantes a las metástasis óseas. La información disponible es la del estudio ALSYMPCA (ALpharadin in SYMptomatic Prostate CAncer), de fase III aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, en el cual se evaluó 921 varones con CPRC, sintomáticos y con metástasis óseas.

La actualización de los datos mostró que ²²³Ra aumentó la supervivencia global en un 44%, lo que supone una reducción del 30,5% en el riesgo de muerte, en comparación con placebo. La mediana de beneficio en la supervivencia global del ²²³Ra fue de 3,6 meses en el análisis actualizado.²⁹

El objetivo del radiofármaco es el sistema óseo y no el tumor en sí, el blanco es la hidroxiapatita de calcio. Las partículas alfa producen ruptura de la doble cadena del ADN en células tumorales adyacentes. La radiación ionizante puede ser

entonces emitida selectivamente a las áreas con incremento de actividad osteoblástica, permitiendo irradiar múltiples metástasis simultáneamente. La ventaja en comparación con radiofármacos emisores beta como el samario y el estroncio, es que sus efectos a nivel de médula ósea no alteran significativamente la función hematológica lo que permite dosis repetidas.³⁰ Otra ventaja adicional es que el radiofármaco tiene corta penetración, produce daño tumoral localizado y por tanto menor daño al tejido normal circundante. Los eventos adversos hematológicos más comunes incluyeron anemia, neutropenia y trombocitopenia, los eventos adversos no hematológicos de mayor frecuencia incluyeron dolor óseo, náuseas, diarrea y vómitos.

El ²²³Ra ha recibido recientemente, por sus interesantes resultados, la aprobación por parte de la FDA, así como su inclusión en las últimas versiones de la NCCN (figura 3).

TERAPIA BLANCO DIRIGIDA

Actualmente se están desarrollando nuevos fármacos para el tratamiento de pacientes con CPRC utilizando tratamiento dirigido basado en: la inmunología y la biología molecular del cáncer, permitiendo a los pacientes tener una nueva posibilidad terapéutica, logrando respuestas completas al tratamiento, mayor sobrevida global, tiempo libre de enfermedad y progresión.

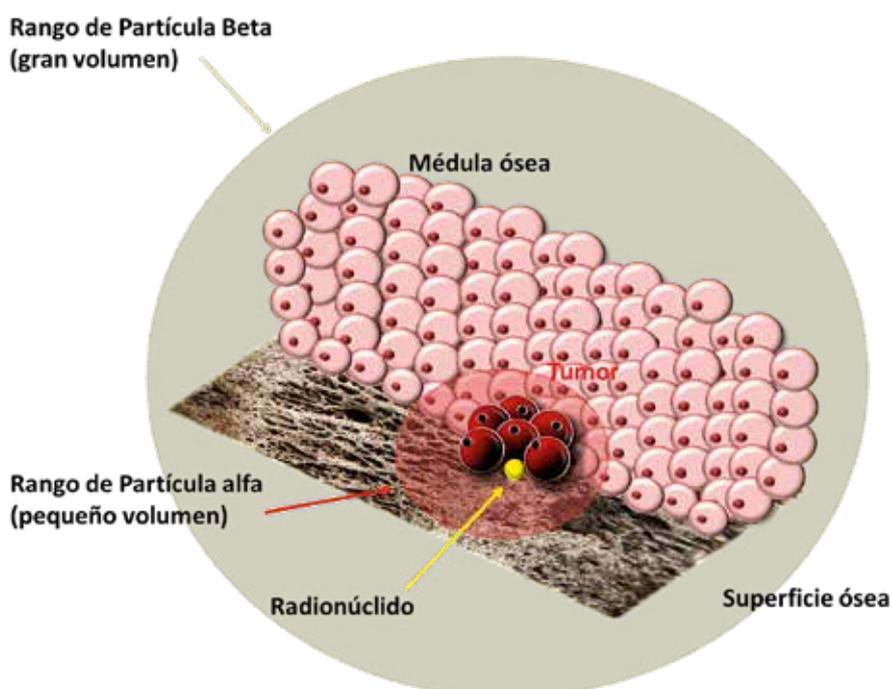


Figura 3. Mecanismo de acción fármaco alfa: radio-223 dirigido frente al hueso, las partículas alfa producen ruptura de la doble cadena ADN en células tumorales (volumen pequeño) a diferencia de fármacos beta: Estroncio y Samario gran volumen de acción.

CABOZANTINIB

Es un nuevo inhibidor oral biodisponible de la vía tirosina quinasa con actividad contra MET y el VEGFR2.³¹ Las vías de señalización de MET, su ligando, el factor de crecimiento de hepatocitos (HGF) y el VEGF parecen jugar un rol crítico en el desarrollo y progresión del CRPC. Se ha observado una expresión importante de MET en carcinomas prostáticos primarios y metastásicos con evidencia de grandes niveles de expresión en metástasis óseas comparadas con metástasis ganglionares o tumores primarios. HGF y MET son expresados por los osteoblastos y osteoclastos *in vitro* y median respuestas celulares tales como proliferación, migración y diferenciación. La secreción de HGF por los osteoblastos es un factor clave en el equilibrio osteoblasto/osteoclasto y el desarrollo de metástasis óseas por células tumorales que expresan MET. Los osteoblastos y osteoclastos también expresan VEGF y su receptor VEGFR, el VEGF puede también activar la vía MET en células tumorales.^{32,33}

La información actual de esta biomolécula se basa en un estudio fase II randomizado (NCT00940225) con 171 pacientes con CRPC, donde el 72% de los pacientes tuvieron regresión en lesiones de tejidos blandos, mientras que el 68% de los pacientes evaluables, tuvieron mejoría en su gammagrafía ósea, incluyendo respuesta completa en el 12% y en el grupo con cabozantinib, el tiempo libre de progresión también fue mejor que en el grupo placebo.

En la revisión retrospectiva hubo 67% de mejoría en el dolor óseo, con una disminución del uso de narcóticos en 56%. Los eventos adversos más comunes fueron fatiga (16%), hipertensión (12%) y síndrome de mano pie (8%).

Si bien es cierto el estudio fue tempranamente discontinuado, esto fue debido al efecto altamente positivo obtenido en los objetivos primarios y secundarios que determinó la indicación de su suspensión por el Comité Supervisor Revisor, por considerar no éticamente aceptable continuar ofreciendo placebo a los enfermos.³⁴

MODULADORES DEL ENTORNO ÓSEO

METÁSTASIS ÓSEAS EN CÁNCER DE PRÓSTATA HORMONOREFRACTARIO

Aproximadamente un 70% de pacientes con cáncer de próstata avanzado llegan a desarrollar metástasis óseas, la mitad de estos pacientes desarrollan uno o más eventos relacionados al esqueleto (ERE), como dolor óseo, hipercalcemia, fractura, compresión de la médula espinal, uso de radioterapia para el dolor, y cirugía por fractura patológica,

Los eventos relacionados al esqueleto aumentan la morbilidad con reducción en la calidad de vida del paciente asociándose con menor supervivencia y además representan un alto costo en el soporte o tratamiento de las mismas.^{36,37}

Desde el año 2002, la incidencia de los ERE se ha utilizado como variable principal estudios realizados para reducir las complicaciones óseas. En la búsqueda de ese objetivo se desarrollaron diversos compuestos como el ácido zolendrónico y el denosumab para el tratamiento de estas complicaciones (tabla 3).

REMODELACIÓN OSEA

El hueso se forma y se repara continuamente por un proceso denominado remodelación que implica la ruptura y la formación simultánea de hueso por la acción coordinada de los osteoclastos y osteoblastos. El proceso de remodelación implica la migración de los osteoclastos, reabsorción ósea, la apoptosis de los osteoclastos y la subsiguiente formación de hueso nuevo por los osteoblastos.

Las metástasis osteoblásticas son clásicamente las de mayor frecuencia y presentación en el cáncer de próstata. Se caracterizan radiológicamente por la formación de focos óseos ectópicos, como el de una fractura mal consolidada. A pesar de que tiene una apariencia radiográfica densa, el tejido óseo de la metástasis osteoblástica por cáncer de próstata es estructuralmente débil y asociado con mayor riesgo de fracturas, proceso que puede ser revertido mediante el empleo de fármacos que incrementen la densidad ósea, como los bifosfonatos.³⁸⁻⁴¹

Hay numerosos factores que pueden explicar la propensión al desarrollo de metástasis óseas, incluyendo el alto flujo sanguíneo de la médula ósea, alta concentración de factores de crecimiento en las zonas de hematopoyesis activa y un gran depósito de factores de crecimiento inmovilizados en la matriz ósea (figura 4).³⁹

Las hormonas juegan un papel importante en la regulación de este equilibrio a través de los receptores hormonales en los osteoclastos y osteoblastos. Ante la baja de hormonas se fomenta la resorción ósea, por lo que la terapia de privación de andrógenos (ADT) activa los osteoclastos y acentúa más este proceso.

Una señalización reguladora adicional ocurre a través del ligando de receptor activador para el factor nuclear $\kappa\beta$, más conocido como RANKL (Receptor Activator for Nuclear Factor κ B Ligand), miembro de la familia del factor de necrosis tumoral, el ligando es producido por los osteoblastos y células madre de la médula ósea, estas se unen a receptor RANK en los osteoclastos y precursores de osteoclastos

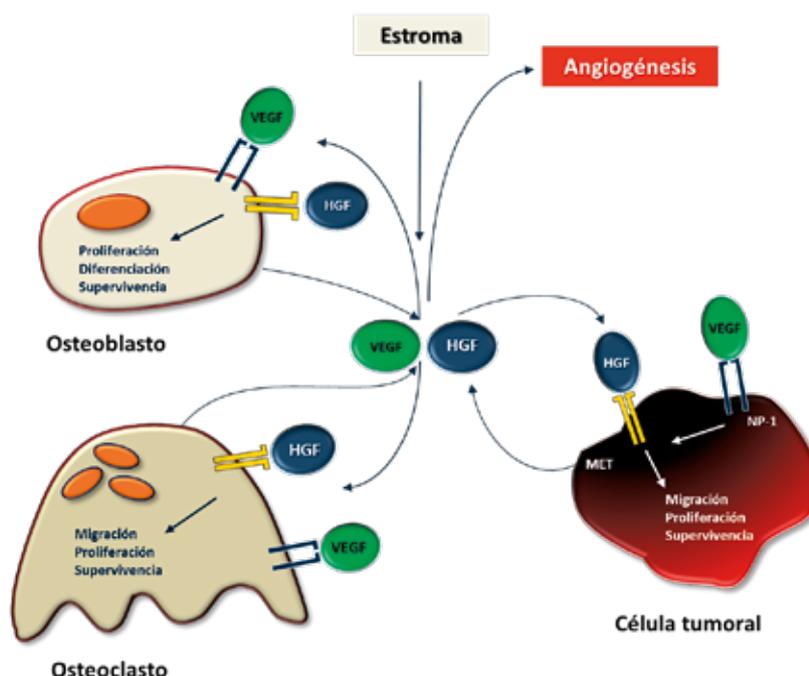


Figura 4. Rol de HGF y VEGF en metástasis ósea. Los osteoblastos y osteoclastos expresan MET y VEGFR. HGF y VEGF promueve la angiogénesis y son altamente expresados en las metástasis óseas.

para inducir la diferenciación, activación y supervivencia de los osteoclastos. Por tanto la activación del RANK provoca aumento de la actividad de los osteoclastos y la resorción. La osteoprotegerina (OPG) una proteína producida por los osteoblastos y otros tejidos del estroma, disminuye la actividad de los osteoclastos mediante la unión de OPG y RANKL, evitando la unión de RANKL al RANK.^{37,39}

Las células del cáncer de próstata inducen producción de matriz ósea a nivel de las metástasis a través de un proceso de aumento global, aunque desequilibrado, de remodelación ósea. Sin embargo, en su fase inicial, las células tumorales inducen aumento de la actividad osteoclastica y la consiguiente resorción ósea en un proceso que está mediado por el sistema RANKL-OPG. Se ha demostrado experimentalmente que las células del cáncer de próstata pueden incrementar la síntesis de RANKL en los osteoblastos.^{39,40}

Por todo ello, los fármacos que ejercen su acción sobre el sistema RANK cobran cada vez más importancia como armas terapéuticas en pacientes con metástasis óseas. Asimismo, las vías de transducción de señal asociadas a RANK y a RANKL puedan ser también consideradas dianas terapéuticas de agentes antineoplásicos y por tanto deben ser igualmente desarrolladas.^{39,41}

BIFOSFONATOS

Son análogos sintéticos del pirofosfato (componente fundamental de la matriz ósea) y tienen una gran

afinidad y persistencia prolongada en el tejido óseo, ya que su grupo hidroxilo le proporciona una fuerte unión a los cristales de hidroxiapatita y así los torna menos disponibles a la degradación por el osteoclasto.⁴²

Existen 3 generaciones de bifosfonatos. Los de primera generación (sin grupo amino) son el etidronato y el clodronato; los de segunda generación (también sin grupo amino) son el alendronato, el más estudiado para osteoporosis y único aprobado por la FDA, el risendronato (oral), el ibandronato (disponible IV y oral) y el pamidronato (IV y oral). Los de tercera generación, como el ácido zoledrónico, si disponen de grupo amino en la estructura química, ofrecen mayor biodisponibilidad, afinidad por el tejido óseo, mejor efectividad y mayor potencia (100 a 850 veces más potente) comparado con las generaciones precedentes.⁴³

Se han registrado muchos efectos secundarios, casi todos debidos a su pobre absorción gastrointestinal. Adicionalmente se ha reportado un incremento de osteonecrosis mandibular, relacionado al mayor uso de estos medicamentos, reportado principalmente con el ácido zoledrónico y el ibandronato.

El mecanismo de acción de los bifosfonatos que inhibe la resorción normal y patológica mediada por los osteoclastos es múltiple y actúa de diferentes maneras para aumentar la densidad ósea:

- i. Los bifosfonatos que contienen nitrógeno actúan mediante la inhibición de lípidos necesarios para

Salas

la unión del GTP en la membrana celular de los osteoclastos. Esta interrupción provoca una disminución en la actividad de los osteoclastos y muerte celular. Por contraste, los bifosfonatos que no contienen nitrógeno como los de primera generación, se metabolizan para formar análogos de ATP, que inhiben la translocasa ADP/ATP en la mitocondria de los osteoclastos, lo que provoca también la apoptosis de los osteoclastos.

- ii. Aumentan la densidad ósea al unirse a los cristales de hidroxapatita de la matriz ósea que lleva a la unión del fosfato de calcio.
- iii. Alteran los mediadores químicos y hormonales de la degradación ósea aunque no se conocen bien los mecanismos, disminuyen la producción de ácido láctico en tejido óseo, la producción de enzimas lisosomales, producción de prostaglandinas y niveles de PTH 3.

En 1995 fue aprobado el pamidronato para el tratamiento de pacientes con mieloma múltiple o cáncer de mama metastásico, por estudios que mostraron una reducción en el riesgo de complicaciones esqueléticas. En el año 2002, el ácido zoledrónico fue aprobado para tratar a pacientes con mieloma múltiple y metástasis óseas de cualquier tumor sólido incluyendo cáncer de próstata, basado en los resultados de tres ensayos controlados aleatorizados con más de 3 000 pacientes que compararon zoledronato vs placebo. Hoy en día es el único bifosfonato aprobado por la FDA.⁴¹

En el estudio Zometa 039⁴⁴, el ácido zoledrónico demostró efecto directo apoptótico sobre los osteoclastos, resultando en la disminución de la resorción ósea. Así, 643 hombres con cáncer de próstata hormono refractario y metastásico fueron aleatorizados a placebo o ácido zoledrónico durante 15 meses encontrando que el grupo de ácido zoledrónico manifestaron menores eventos esqueléticos (fracturas, radioterapia, o cirugía). Adicionalmente se encontró que, el ácido zoledrónico aumentó la supervivencia en 100 días más en comparación al grupo placebo. El ácido zoledrónico ha demostrado también eficacia en la prevención del dolor asociado a las metástasis óseas de cáncer de próstata hormonorefractario en algunos ensayos abiertos, con tasas de respuesta entre el 70-80%.

En cuanto a la seguridad y toxicidad evaluadas en diferentes estudios (**tabla 3**), el ácido zoledrónico se correlaciona con la depuración de creatinina de los pacientes. Por lo tanto, la recomendación es ajustar la dosis en caso de insuficiencia renal moderada a terminal al 50% de la dosis original. En conclusión, es un medicamento seguro de administrar. Si aparecen efectos secundarios renales como la elevación de la creatinina, poliuria y/o hematuria, se recomienda suspender el tratamiento.

En el estudio Zometa 704⁴⁵ la población fue totalmente diferente. Aleatorizaron a pacientes con CPRC, con bloqueo androgénico con análogos y sin metástasis óseas, encontrando que el ácido

Tabla 3. Cuadro de los principales ERE: eventos relacionados al esqueleto: los que se asocian a deterioro en la calidad de vida y a complicaciones inclusive letales.

Eventos relacionados al Esqueleto	Potenciales complicaciones
Fractura patológica	<ul style="list-style-type: none"> ◆ Tiempo hospitalario prolongado ◆ Reducción de la supervivencia global ◆ Pérdida de movilidad ◆ Necesidad de casa de reposo (especialmente fractura de cadera)
Radiación ósea	<ul style="list-style-type: none"> ◆ Posibilidad de "Brote de dolor" después de culminada la terapia ◆ Mielosupresión ◆ Repetidas visitas para tratamiento de Síndrome de compresión medular
Cirugía ósea	<ul style="list-style-type: none"> ◆ Estancia hospitalaria prolongada asociada a mortalidad intrahospitalaria ◆ Alta tasa de complicaciones quirúrgicas ◆ Alta tasa de falla: no restauración de función mecánica
Síndrome de compresión medular	<ul style="list-style-type: none"> ◆ Dolor insoportable ◆ Necesidad de corticoides y narcóticos ◆ Repetidas visitas para Radioterapia ◆ Paraparesia o paraplejía irreversible ◆ Pérdida de continencia
Hipercalemia	<ul style="list-style-type: none"> ◆ Coma ◆ Muerte

zoledrónico disminuyó el tiempo a primera metástasis ósea de 488 vs 320 días en el grupo placebo.⁴⁸ El estudio fue terminado antes de lo previsto debido a mejores resultados de lo esperado. Sobre la base de los resultados de este estudio, el ácido zoledrónico (4 mg por vía intravenosa cada 3 a 4 semanas) fue aprobado para el tratamiento de hombres con cáncer de próstata metastásico al hueso y con progresión de la enfermedad luego de una primera línea de tratamiento hormonal.

DENOSUMAB

Es un anticuerpo monoclonal humano de la subclase IgG2. Su producción se lleva a cabo mediante biotecnología con ratones transgénicos, siendo su principal ventaja la baja inmunogenicidad.⁴⁶ Este es el primer inhibidor del ligando del receptor del activador del factor nuclear Kappa-B (RANKL).^{35,40}

En un estudio fase III se comparó denosumab con ácido zoledrónico en pacientes con metástasis óseas de CPRC no tratados previamente con bifosfonatos y que incluyó 1901 pacientes aleatorizados a recibir cada 4 semanas, denosumab subcutáneo (120 mg) + placebo intravenoso o ácido zoledrónico (4 mg) intravenoso + placebo subcutáneo. El objetivo principal fue el tiempo hasta el primer evento relacionado al esqueleto (ERE), considerando como tal la aparición de fractura patológica, diagnóstico de compresión medular o necesidad de tratamiento con radioterapia o cirugía ósea). La mediana del tiempo hasta el primer ERE fue de 20,7 meses en el grupo con denosumab y de 17,1 meses en el grupo con ácido zoledrónico. Además se observó disminución del riesgo de sufrir múltiples ERE en el grupo de denosumab.^{35,37,39}

Denosumab mostró menores reacciones de fase aguda, no requiere ajuste por función renal y la incidencia de osteonecrosis mandibular fue similar en ambos grupos. En cuanto a la evolución del dolor se observó que un porcentaje significativamente menor de pacientes con dolor leve o sin dolor al inicio del estudio experimentó dolor moderado o grave con denosumab requiriendo uso de opiodes. Este estudio determinó su aprobación por la FDA y su inclusión en guías de tratamiento como la NCCN.

CONCLUSIONES

Luego de los pírricos beneficios clínicos que brindaron los primeros citostáticos para el manejo del cáncer de próstata metastásico en la década de los 70, y luego de la inclusión de mitoxantrona en los 90 mostrando algunos beneficios, no fue hasta el inicio de este milenio en que docetaxel logró mejorar claramente la sobrevida de estos pacientes.

Los nuevos avances en la biología tumoral y de los mecanismos de resistencia redefinieron los

escenarios como el de la enfermedad resistente a la castración brindando nuevas alternativas de tratamiento como la inhibición selectiva en la biosíntesis de los andrógenos, la identificación como objetivos terapéuticos de los receptores de andrógenos en el citosol de los tejidos blancos, han logrado por fin, ofrecer mejoras significativas en la sobrevida. Más aún en el escenario de la probable ulterior progresión de la enfermedad metastásica resistente a la castración, también se han desarrollado otras alternativas derivadas del entendimiento de los mecanismos moleculares como la inducción de vacuna inmunológica con actividad tumoral específica, y las sorprendentes estrategias contra el entorno de las células malignas, aprovechando la fisiopatología de las metástasis óseas y el uso de nuevas partículas radioactivas.

Actualmente existe gran expectativa en el nuevo armamentario oncológico, con muchos agentes ya aprobados, y que se han ido posicionando rápidamente en las guías de tratamiento, y otros nuevos agentes evaluándose en ensayos clínicos en curso, que consolidarán las opciones terapéuticas dirigidas tanto para la enfermedad neoplásica o para la modificación del entorno tumoral, como en el caso de las metástasis óseas, y que contribuirán con la mejora de la calidad de vida y con una mayor sobrevida de los pacientes con cáncer de próstata metastásico.

BIBLIOGRAFÍA

1. Pound CR, Partin AW, Eisenberger MA, Chan DW, Pearson JD, Walsh PC. Natural history of progression after PSA elevation following radical prostatectomy. *JAMA*. 1999;281:1591-7. 5151.
2. Kantoff PW, Higano CS, Shore ND, Berger ER, Small EJ, Penson DF, et al. Sipuleucel-T Immunotherapy for Castration-Resistant Prostate Cancer. *N Engl J Med*. 2010;363:411-22.
3. Cha E1, Fong L. Immunotherapy for Prostate Cancer: Biology and Therapeutic Approaches. *J Clin Oncol* 2011;29:3677-3685.
4. de Bono JS1, Logothetis CJ, Molina A, Fizazi K, North S, Chu L, et al. Abiraterone and Increased Survival in Metastatic Prostate Cancer. *N Engl J Med* 2011;364:1995-2005.
5. Charles J. Ryan, M.D. Abiraterone in Metastatic Prostate Cancer without Previous Chemotherapy *N Engl J Med* 2013; 368:138-148.
6. Scher HI1, Fizazi K, Saad F, Taplin ME, Sternberg CN, Miller K, et al. Increased survival with enzalutamide in prostate cancer after chemotherapy. *N Engl J Med* 2012;
7. Klotz L, Boccon-Gibod L, Shore ND, Andreou C, Persson BE, Cantor P, et al. The efficacy and safety of degarelix: a 12-month, comparative, randomized, open-label, parallel-group phase III study in patients with prostate cancer. *BJU International* 2008;102:1531-1538.
8. Tombal B1, Miller K, Boccon-Gibod L, Schröder F, Shore N, Crawford ED, et al. Additional analysis of the secondary end point of biochemical recurrence rate in a phase 3 trial (CS21) comparing degarelix 80 mg versus leuprolide in prostate cancer patients segmented by baseline characteristics. *Eur Urol* 2010;57:836-42.
9. Keating NL, O'Malley AJ, Smith MR. Diabetes and cardiovascular disease during androgen deprivation therapy for prostate cancer. *J Clin Oncol* 2006;24:4448-4456
10. D'Amico AV, Denham JW, Crook J, Chen MH, Goldhaber SZ, Lamb DS, et al. Influence of androgen suppression therapy for prostate cancer on the frequency and timing of fatal myocardial infarctions. *J Clin Oncol* 2007;25:2420-2425
11. Spry NA, Galvão DA, Davies R, La Bianca S, Joseph D, Davidson A, et al. Long-term effects of intermittent androgen suppres-

- sion on testosterone recovery and bone mineral density: results of a 33-month observational study. *BJU Int* 2009;104:806-812
12. Green HJ, Pakenham KI, Headley BC, Yaxley J, Nicol DL, MacTaggart PN, et al. Altered cognitive function in men treated for prostate cancer with luteinizing hormone-releasing hormone analogues and cyproterone acetate: a randomized controlled trial. *BJU Int* 2002;90:427-432
 13. Cherrier MM, Rose AL, Higano C. The effects of combined androgen blockade on cognitive function during the first cycle of intermittent androgen suppression in patients with prostate cancer. *J Urol* 2003;170:1808-1811
 14. Higano C, Shields A, Wood N, Brown J, Tangen C. Bone mineral density in patients with prostate cancer without bone metastases treated with intermittent androgen suppression. *Urology* 2004;64:1182-1186
 15. Harle LK, Maggio M, Shahani S, Braga-Basaria M, Basaria S. Endocrine complications of androgen-deprivation therapy in men with prostate cancer. *Clin Adv Hematol Oncol* 2006;4:687-696.
 16. Crook JM, O'Callaghan CJ, Duncan G, Dearnaley DP, Higano CS, Horwitz EM, et al. Intermittent androgen suppression for rising PSA level after radiotherapy. *N Engl J Med* 2012;367:895-903.
 17. Organ M, Wood L, Wilke D, Skedgel C, Cheng T, North S. Intermittent LHRH therapy in the management of castrate-resistant prostate cancer (CRPCa): results of a multi-institutional randomized prospective clinical trial. *Am J Clin Oncol* 2013;36:601-5.
 18. Salonen AJ. The Finn prostate study VII, Intermittent versus continuous ADT Intermittent in patients with advanced prostate cancer. *J Urol* 2012;187: 2074-81
 19. Alcaraz A, Medina R, Maroto P, Climent MA, Castellano D, Carles J. Cáncer de próstata resistente a la castración: ¿hacia dónde vamos?. *Actas Urol Esp* 2012;36:367-74.
 20. Moro A, Laborí C, Bouzá A, González J. El cáncer de próstata resistente a castración. Mecanismos de progresión y nuevos tratamientos. *Revista Cubana de Urología* 2012;1:106-22
 21. Horwitz SB, Cohen D, Rao S, Ringel I, Shen HJ, Yang CP. Taxol: mechanisms of action and resistance. *J Natl Cancer Inst Monogr* 1993;(15):55-61.
 22. Cózar JM, Solsona E, Morote J, Miñana B, Maroto JP, et al. Recomendaciones sobre el manejo de controversias en cáncer de próstata avanzado resistente a la castración. *Actas Urol Esp* 2012;36:569-77.
 23. Tannock IF, Osoba D, Stockler MR, Ernst DS, Neville AJ, Moore MJ, et al. Chemotherapy with mitoxantrone plus prednisone or prednisone alone for symptomatic hormone-resistant prostate cancer: a Canadian randomized trial with palliative end points. *J Clin Oncol* 1996;14:1756-64.
 24. Tannock IF, de Wit R, Berry WR, Horti J, Pluzanska A, Chi KN, et al. Docetaxel plus prednisone or mitoxantrone plus prednisone for advanced prostate cancer. *N Engl J Med* 2004;351:1502-1512.
 25. Petrylak DP, Tangen CM, Hussain MH, Lara PN Jr, Jones JA, Taplin ME et al. Docetaxel and estramustine compared with mitoxantrone and prednisone for advanced refractory prostate cancer. *N Engl J Med* 2004;351:1513-1520.
 26. Channing J Paller And Emmanuel S Antonarakis. Cabazitaxel: a novel second-line treatment for metastatic castration-resistant prostate Drug Des Devel Ther. 2011;5:117-24.
 27. Calcagno F, Nguyen T, Dobi E, Villanueva C, Curtit E, Kim S, et al. Safety and Efficacy of Cabazitaxel in the Docetaxel-Treated Patients with Hormone-Refractory Prostate Cancer. *Clin Med Insights Oncol* 2013;7:1-12..
 28. Bono JS, Oudard S, Ozguroglu M, Hansen S, Machiels JP, Kocak I et al. Prednisone plus cabazitaxel or mitoxantrone for metastatic castration-resistant prostate cancer progressing after docetaxel treatment: a randomised open-label trial. *Lancet* 2010;376:1147-54.
 29. Parker C, Heinrich D, O'Sullivan JM, Fossa S, Chodacki A, T. Demkow et. al. Overall Survival Benefit of Radium-223 Chloride (Alpharadin) in the Treatment of Patients With Symptomatic Bone Metastases in Castration-Resistant Prostate Cancer (CRPC): A Phase III Randomized Trial (ALSYMPCA). *Eur J Cancer* 2011;(S2):3.
 30. Brady D, Parker CC, O'Sullivan JM. Bone-targeting radiopharmaceuticals including radium-223. *Cancer J* 2013;19:71-8.
 31. Goodin S, DiPaola RS. Cabozantinib in Prostate Cancer: The Beginning of a Precision Paradigm? *J Clin Oncol* 2013;3: 401-3.
 32. Posadas EM, Figlin RA. Understanding the Role of MET Kinase in Cancer Therapy. *J Clin Oncol* 2013;31:169-70.
 33. Blumenschein GR Jr, Mills GB, Gonzalez-Angulo AM. Targeting the Hepatocyte Growth Factor-cMET Axis in Cancer Therapy. *J Clin Oncol* 2012; 30:3287-3296.
 34. David C. Smith, Matthew R. Smith, et. al. Cabozantinib in Patients With Advanced Prostate Cancer: Results of a Phase II Randomized Discontinuation Trial. *J Clin Oncol* 2012;31:412-419.
 35. Morgans, Matthew R. Smith. Bone-Targeted Agents Preventing Skeletal Complications in Prostate Cancer. *Urol Clin N Am* 2012;39:533-46
 36. So A, Chin J, Fleshner N, Saad F., Management of skeletal-related events in patients with advanced prostate cancer and bone metastases: Incorporating new agents into clinical practice. *Can Urol Assoc J* 2012;6:465-70.
 37. Prashanth Peddi a, Maria A. Lopez-Olivo. Denosumab in patients with cancer and skeletal metastases: A systematic review and meta-analysis. *Cancer Treatment Reviews* 2013;39: 97-104.
 38. Richard J. Lee, Philip J. Saylor, Treatment and prevention of bone complications from prostate cancer. *Bone* 2011;48:88-95.
 39. Matthew R. Smith . RANK Ligand-targeted Therapy: A Novel Approach to Prevent Bone Loss and Fractures in Men with Prostate Cancer. *European Urology* 2009 S(8): 834 - 8
 40. Gomez-Veigaa F, Ponce-Reixaa J, Martinez-Breijo S, Planas J, Morote J. Avances en la prevención y el tratamiento de las metástasis óseas en cáncer de próstata. Papel de la inhibición de RANK/RANKL. *Actas Urol Esp* 2013:292- 304.
 41. Saylor PJ, Lee RJ, Smith MR. Emerging Therapies to Prevent Skeletal Morbidity in Men With Prostate Cancer. *J Clin Oncol* 2011;29:3705-14.
 42. Michaelson MD, Smith MR. Bisphosphonates for Treatment and Prevention of Bone Metastases. *J Clin Oncol* 2005;23:8219-24.
 43. Drake MT, Clarke BL, Khosla S. Bisphosphonates: Mechanism of Action And Role In Clinical Practice. *Mayo Clin Proc* 2008;83:1032-45
 44. Matthew R. Smith, Gordon A. Brown. New opportunities in the management of prostate cancer-related bone complications. *Urologic Oncology: Seminars and Original Investigations* 2009; 27:S1-S20
 45. Saad F, Gleason DM, Murray R, et al: A randomized, placebo-controlled trial of zoledronic acid in patients with hormone-refractory metastatic prostate carcinoma. *J Natl Cancer Inst* 94:1458-1468, 2002
 46. Paller CJ, Carducci MA, Philips GK. Management of bone metastases in refractory prostate cancer – role of denosumab. *Clin Interv Aging* 2012;7:363-72.

Declaración de conflictos de intereses: El autor declara que no existe potenciales conflictos de intereses con este tema de revisión.

Carcinos se encuentra indizada en:

LIPECS

Base de datos de la Literatura Peruana en Ciencias de la Salud

<http://repebis.upch.edu.pe/php/index.php>



Sistema de Bibliotecas Virtuales—UNMSM

<http://sisbib.unmsm.edu.pe/BVRevistas/carcinos/portada.htm>



EBSCO

<http://search.ebscohost.com>



Free Medical Journals

<http://www.freemedicaljournals.com/link21.php?Id=3660>



Journals for Free

<http://www.journals4free.com/link.jsp?l=26115401>

Encuétranos también en:



Oncosalud

<http://www.oncosalud.com.pe/mundo-medico>

PUBLICA EN ESPAÑOL, PUBLICA EN *CARCINOS*



Pinto J.

Envía tu manuscrito a: carcinos@oncosalud.com.pe

INSTRUCCIONES PARA LOS AUTORES

Carcinos es una revista de investigación científica cuyo objetivo es la divulgación científica de investigaciones originales, temas de revisión, casos clínicos y otros artículos de naturaleza científica orientada a la oncología.

Los editores de la revista *Carcinos* dan la bienvenida a las contribuciones realizadas por los investigadores y que ven en nosotros un medio de difusión de sus investigaciones científicas. Nuestra revista está dirigida principalmente a profesionales de la salud que se desempeñan en las diferentes áreas que la oncología pueda involucrar y, en forma secundaria, pero no menos importante, esta dirigida a cualquier lector interesado en obtener conocimientos sobre los temas tratados en nuestra revista, y en quienes esperamos, el cáncer se torne en un tema de interés.

Buscamos una alta calidad en los artículos publicados, por lo que los manuscritos enviados a la revista *Carcinos* deben ser inéditos y reunir una serie de requisitos tanto de forma como de fondo.

Los manuscritos son recibidos con el entendimiento de que estos no están siendo considerados simultáneamente para la publicación en otra revista o medio de difusión y que el estudio cuenta con la aprobación de las autoridades de la Institución donde se llevó a cabo la investigación. Ni Oncosalud, ni los editores, tendrán responsabilidad legal si hubiera reclamos por compensaciones.

1. RESPONSABILIDAD DE LOS AUTORES

La principal responsabilidad de los autores es asegurar que todos los individuos incluidos como coautores hayan contribuido en la investigación que originó en manuscrito. Los requerimientos para autoría pueden verificarse en la web del ICMJE (http://www.icmje.org/ethical_1author.html). Aquellas personas que hayan contribuido pero que no reúnan los requerimientos para autoría, deben ser incluidas en "agradecimientos".

Cambios en la autoría: Luego de haber enviado el manuscrito a *Carcinos*, todos los cambios que se realicen, incluyendo orden de los autores, adición o retiro de un autor, deben ser aprobados por todos los autores y debe solicitarse al Director de la revista con una carta que consigne la firma de todos los autores (o cartas independientes dando a conocer el hecho).

Material contenido en otras publicaciones: Los autores que deseen incluir figuras tablas o pasajes de textos incluidas en otras publicaciones, debe obtener un permiso de quién posea el derecho de autor, e incluir la evidencia de que el permiso ha sido otorgado. Se asumirá que cualquier material sin tal evidencia es original de los autores.

Consideraciones éticas: Los trabajos realizados deben contar con la aprobación de la Institución donde se llevó a cabo la investigación. Las investigaciones realizadas en humanos deben haber sido aprobadas por un comité de ética; asimismo, los individuos incluidos en el estudio deben haber firmado un consentimiento informado aceptando su participación. Las investigaciones en seres humanos deben haber sido conducidas de acuerdo a los principios expresados en la Declaración de Helsinki (<http://www.wma.net/en/30publications/10policies/b3/index.html>)

En ciertos estudios, en los cuales no es posible obtener el consentimiento informado (ejemplo, trabajos retrospectivos), el autor debe contar con una aprobación del comité de ética que explique que no se requiere del consentimiento informado de los pacientes.

Cuando se reporte investigaciones realizadas en animales de experimentación, se debe indicar las guías institucionales o internacionales que fueron seguidas.

Consideraciones estadísticas: Si el artículo reporta un ensayo clínico randomizado u otros estudios prospectivos comparativos, los autores deben incluir un diagrama CONSORT (<http://www.consort-statement.org/>). Se debe reportar los valores reales de significancia P (por ejemplo, no incluir $P < 0.05$, sino $P = 0.048$). Los autores pueden reportar las diferencias en Odds Ratios o Hazards Ratios y además incluir comparación de las diferencias absolutas de la medición primario (ejemplo, sobrevivió a "x" años, o diferencias en la proporción de éxitos de tratamiento).

Manipulación de las imágenes: Las figuras enviadas son responsabilidad de los autores. Los editores de *Carcinos* consideran como falta a la ética, la edición de las imágenes que incluyen cambios en el color, brillo, contraste o cualquier procedimiento usado para alterar la calidad de la imagen.

2. AUTORIZACIÓN DE PUBLICACIÓN

Una vez que el artículo ha sido aprobado para su publicación, cada autor recibirá una invitación por correo electrónico para firmar una declaración jurada de autoría y autorización de publicación, confirmando que el manuscrito no contiene material cuya publicación violaría los derechos de autor de otras personas o instituciones. Los artículos no serán aceptados hasta que los autores no hayan firmado dicho documento.

3. ACEPTACIÓN DE LOS MANUSCRITOS:

Para que un artículo sea publicado en *Carcinos*

debe ser aprobado por dos revisores.

4. PREPARACIÓN DEL MANUSCRITO

El manuscrito debe ser enviado en formato "DOC" o "DOCX", en formato A4, letra arial 12 y con márgenes de 3 cm. Las tablas deben haber sido creadas en Microsoft Word y enviadas en el formato "DOC" o "DOCX". Las imágenes pueden estar en el formato "JPG", "BMP", "GIF", "PNG" y deben tener la suficiente resolución (>300 dpi) para poder apreciarse sin problemas.

El manuscrito debe tener la siguiente estructura:

4.1. Página del título: Debe incluir los siguientes elementos:

Título: Considerar un título breve e informativo,

evitar el uso de abreviaciones, Incluir en el título palabras clave que identifiquen la naturaleza de la investigación. Adicionalmente se debe incluir el título traducido al idioma inglés.

Autores y afiliación: Los autores deben incluir nombres y apellidos completos. No se deben incluir los grados académicos. Se debe incluir los nombres y lugar de ubicación de la Institución a la cual los autores están afiliados.

Título abreviado: Se debe incluir un título breve (hasta 60 caracteres) que describa perfectamente el trabajo realizado.

Financiamiento del Trabajo: Indicar como fue financiada la investigación. Debe empezar con la siguiente oración: "Este estudio fue financiado por..."

Declaración de conflicto de intereses: Indicar potenciales conflictos de intereses de los autores con la investigación. Existe conflicto de intereses cuando la interpretación o presentación de los resultados puede ser influenciada por relaciones personales o financieras con otras personas u organizaciones.

Agradecimientos: Indicar que personas contribuyeron con la realización del estudio

Palabras Clave (descriptores): Seleccione 4 palabras de los descriptores en ciencias de la salud (DeCS) (http://decs.bvs.br/E/DeCS2010_Alfab.htm). Adicionalmente incluir la traducción al idioma inglés de las palabras clave (key words).

Autor para la correspondencia: Nombre del autor a la que la correspondencia debe ser

dirigida. Se debe Incluir la dirección postal y el correo electrónico.

4.2. Resumen:

El resumen del artículo no debe contar más de 300 palabras y debe estar estructurado de la siguiente manera: Introducción, describe el contexto y objetivos del estudio; Métodos, describe cómo fue realizado el estudio y el tipo de análisis utilizado; Resultados, Incluir los principales hallazgos; Conclusiones, breve resumen de las principales implicaciones del estudio. Adicionalmente se debe incluir el resumen en inglés.

4.3. Introducción:

Debe ser escrito desde el punto de vista de los investigadores, es una exposición breve del estado actual y los antecedentes del tema a desarrollar. Debe incluir además la justificación y los objetivos del estudio.

4.4. Métodos:

Debe describir el diseño del estudio, las características de la población o de las muestras biológicas incluidas. Debe detallar los aspectos éticos involucrados en el desarrollo de la investigación (revisar aspectos éticos). Detallar los procedimientos realizados y, si estos han sido descritos anteriormente, citar las referencias. Describir como se midieron o describieron las variables de interés. Describir las pruebas estadísticas realizadas así como los niveles de significancia.

4.5. Resultados:

Se debe incluir los resultados, en forma clara y sin interpretaciones. Los resultados se pueden complementar con tablas y figuras. Cuando sea apropiado incluir riesgos relativos o absolutos o disminución de riesgo e intervalos de confianza.

4.6. Discusión:

En esta sección se deben interpretar los resultados obtenidos, se debe discutir los hallazgos con los encontrados por otros investigadores. Se deben incluir las limitaciones del estudio. El último párrafo de esta sección corresponde a las conclusiones.

4.7. Referencias:

Listar las referencias utilizadas en el orden en el que aparecen en el manuscrito. Las referencias se redactarán siguiendo las normas del *Uniform Requeriments for Manuscripts Submitted to*

Biomedical Journals. Ver ejemplos en: http://www.nlm.nih.gov/bsd/uniform_requirements.html.

5.- CATEGORÍAS DE LOS MANUSCRITOS:

Editorial:

El editor puede solicitar un editorial para acompañar a un artículo aceptado en el mismo número de la revista. El editorial no debe tener más de 1500 palabras y puede incluir referencias bibliográficas.

Artículos originales:

Los editores revisan todos los artículos originales. Los artículos seleccionados serán evaluados por revisores externos y, cuando sea requerido, por un bioestadístico.

No debe tener más de 3000 palabras (sin tener en cuenta el título, resumen, referencias, los cuales no tienen límite de palabras).

No debe contener más de 6 tablas o figuras. Las tablas o figuras adicionales serán publicadas online próximamente como material suplementario.

En algunos casos excepcionales se pueden incluir más de 6 tablas o figuras.

Debe contener una página de título, resumen, introducción, métodos, resultados, discusión y referencias.

Reporte de casos:

Contiene una página de título, un resumen en español (no mayor a 200 palabras), un resumen en inglés, una introducción, el reporte del caso, la

discusión y las referencias. El reporte del caso no debe exceder de las 1500 palabras.

Artículos de Revisión:

Típicamente, el Director de la revista solicita artículos de revisión; no obstante, los investigadores pueden enviar a la revista una propuesta con un breve resumen del tópico que van revisar. El artículo de revisión no debe exceder las 4000 palabras (sin considerar la página del título, resumen, resumen en inglés y referencias).

Correspondencia:

Expresa una breve opinión a un artículo publicado en la revista. El Director de la revista puede invitar al autor del artículo a una réplica al comentario en algunas ocasiones, las observaciones que no califiquen como artículos originales pueden ser publicados con el formato de correspondencia. La correspondencia no debe exceder las 1200 palabras.

Erratum:

Cuando es necesario corregir un error, el autor en un artículo publicado, el autor principal puede enviar un erratum, el cual será revisado por el comité editorial y de ser aprobado, será publicado en el siguiente número de la revista.

6.- ENVÍO DE LOS MANUSCRITOS:

Los manuscritos deben ser enviados por correo electrónico a carcinos@oncosalud.com.pe, o en forma impresa en las oficinas de la revista (Guardia Civil 571, San Borja).



Seguimos avanzando y crecemos más

Auna, la mejor red de salud del país suma a su gran red de clínicas un proyecto ambicioso que marcará un nuevo estándar en salud. La Clínica Delgado, una clínica general de alta complejidad que se ha creado con el objetivo de ser un referente de calidad humana y tecnológica. Una nueva mirada a la salud que nos eleva a los más altos estándares mundiales.



auna

NUEVA CLÍNICA DE ALTA ESPECIALIDAD



REUNIMOS TODO LO QUE NECESITAS PARA VENCER EL CÁNCER

La primera Clínica de Alta Especialidad del Perú ha sido creada para brindar un servicio integrado en prevención, diagnóstico y tratamiento del cáncer, con lo más avanzado en tecnología y bajo la dirección del mejor staff de médicos oncólogos del país.



Centro quirúrgico

El mejor tratamiento oncológico

Oncosalud
auna

