

# ARCHIVOS ANDALUCES DE CANCEROLOGIA

III Epoca, Número 6

**Noviembre 2001**

DIRECTOR

Dr. D. Antonio Duque Amusco

REDACTOR JEFE

Dr. D. Juan José Bretón García

*SECRETARIO*

Dr. D. Pedro Pastor Gaitán

*EQUIPO DE REDACCIÓN*

Dr. D. J. Luis García Puche

Dr. D. E. Murillo Capitán

Dr. D. J.A. Virizuela Echaburu

Dr. D. I. Herruzo Cabrera

Dra. D<sup>a</sup> Ana Lozano Carmona

Dr. D. Pedro Sánchez Rovira

CONSEJO EDITORIAL

Dr. D. E. Alba Conejo

Dr. D. C. Iturrate Vázquez

Dr. D. J. Américo Navarro

Dr. D. A. Martínez Sahuquillo

Dr. D. E. Aranda Aguilar

Dr. D. A. Matilla Vicente

Dr. D. J. Belón Carrión

Dr. D. J. A. Moreno Nogueira

Dra. D<sup>a</sup> E. Blanco Campanario

Dr. D. V. Pedraza Muriel

Dr. D. M. Codes M. de Villena

Dr. D. A. Rodríguez-Antúnez

Dr. D. L. Errazquin Sáenz de Tejada

Dr. D. E. Stiefel Barba

Dr. D. R. González Cámpora

Dr. D. M. Vidarte Zabala

# ÍNDICE

## **EDITORIAL: CLONACIÓN: EL DEBATE ESTÁ SERVIDO**

Juan J. Bretón García

## **NÚMERO ESPECIAL:**

- **JORNADAS MALAGUEÑAS SOBRE AVANCES EN CANCER DE COLON\*:**  
Resumen de comunicaciones.

*\*Reproducido por gentileza de **Nova Sidonia Oncología***

## **CASOS CLÍNICOS:**

### **TUMORES GERMINALES PRIMITIVOS DEL SISTEMA NERVIOSO CENTRAL: ACTUALIZACIÓN Y PRESENTACIÓN DE UN CASO.**

Jose Antonio Contreras Ibáñez, Francisco Brun Romero, Carmen Ramos García-Nieto, José Manuel Baena Cañada

## **Zona de Explor@cion y NOTICIAS.....**

## **BECAS DE LA SOCIEDAD ANDALUZA DE CANCEROLOGÍA. Convocatoria 2002**

## **Correo electrónico. Instrucciones a los autores**

## EDITORIAL

### CLONACIÓN: EL DEBATE ESTÁ SERVIDO

A raíz de la publicación de la noticia del desciframiento del genoma humano, y la del intento de clonación a partir de una célula humana adulta se ha suscitado entre la población general un extraordinario y sorprendente interés por las técnicas de manipulación genética y reproducción asistida; y decimos que es sorprendente porque por el momento estos procedimientos tienen escasa repercusión en la vida ordinaria de las personas. Pero sin duda a este fenómeno no es ajena la vieja idea del hombre como Creador, ni la controversia suscitada por los posicionamientos morales, ni la amplia orquestación de los medios de comunicación, con exposiciones, diagramas y fotos dignos de la mejor enciclopedia. Esta editorial no pretende establecer un riguroso análisis científico del "estado del arte" en esta materia, ni tampoco establecer la posición oficial de "Archivos" o de la S.A.C., sino hacer reflexionar a los lectores desde una perspectiva ética de este asunto. Las esperanzas y polémicas actuales se centra en la obtención de las células pluripotenciales, también denominadas por algunos, "madre" o "stem-cell", "estaminales", que son el punto de partida para la obtención de líneas celulares diferenciadas. Los métodos para obtenerlas están todavía en estudio pero la inoculación en animales de experimentación o su cultivo *in vitro* han demostrado que son capaces de dar origen a células diferenciadas que se obtendrían, en un normal desarrollo, a partir de las tres capas embrionarias: endodermo (epitelio intestinal), mesodermo (cartílago, hueso, músculo liso o estriado) y ectodermo (epitelio neural, epitelio escamoso). Para realizar la llamada clonación terapéutica, el método usual es reemplazar el núcleo de un ovocito por el núcleo de una célula adulta de un determinado sujeto, seguido del desarrollo embrionario hasta el estado de blastocisto. También puede hacerse el traspaso de un núcleo de una célula de un determinado sujeto a un ovocito de otro animal. Un eventual éxito llevaría -se supone- al desarrollo de un embrión humano utilizable como en el caso precedente. Por último, se podría llevar a cabo la reprogramación del núcleo de una célula de un determinado sujeto fundiendo el citoplasma de las células "stem" con el carioplasma de una célula somática, obteniendo así un "cybrid". Es una posibilidad aún en estudio. En todo caso, también este camino parece requerir la preparación previa de células a partir de embriones humanos. De hecho, en la prensa se sugiere que se está a un paso de la inmortalidad celular, de la reposición de órganos, del triunfo sobre el cáncer... No se escapa aquí a nadie que todas estas técnicas conllevan la

producción, manipulación y destrucción selectiva de embriones humanos o la creación de “cuasiquimeras”, como la unión de un núcleo adulto con un ovocito. En cuanto a la Oncología, sin duda que las expectativas que tienen los investigadores básicos son bastante más modestas. Posiblemente se logre en breve la manipulación de células tumorales, transfiriendo genes que induzcan a la apoptosis o eliminando la resistencia a la quimioterapia. En cuanto al uso de células pluripotenciales hematológicas, ya se ha comprobado que el problema no es disponer de ellas, puesto que es posible obtenerlas de modo satisfactorio mediante la aféresis, sino vencer la resistencia tumoral, que se produce aún tras administrar dosis muy elevadas de cistostáticos. En concreto, dos son los logros que se nos ofrecen como cercanos: Uno, la obtención de células embrionarias pluripotenciales, de un modo mucho más fácil que a partir de células “madre” de adulto, con métodos de aféresis, y otro, la clonación que se ha dado en designar como “terapéutica”, para obtener células genéticamente idénticas al donante, y que puedan ser transplantadas en caso de neoplasias hematológicas que requieren el recambio total de la población medular. Sin duda, que en el incesante progreso de las ciencias, estas técnicas posibilitarán otros usos en Oncología y otras disciplinas; así, se sugiere su utilidad en reposición de tejidos nerviosos o cardíacos dañados, e incluso para células pancreáticas productoras de insulina, por ejemplo. Pero hay un aspecto que estas noticias han puesto en evidencia, creemos que muy oportunamente: el conflicto entre lo que se *puede* y lo que se *debe* hacer, o si se quiere, el (viejo) conflicto entre la técnica y la ética o la religión, según los casos. Está claro que las posibilidades actuales son casi increíbles: podemos elegir el sexo de los hijos, interrumpir el embarazo si hay evidencia de padecer una enfermedad hereditaria, como S. de Down, realizar fecundaciones “postmortem”..... Hay más que suficiente debate en este terreno. Debemos volver ahora a la reflexión previa, ¿se *debe* hacer todo lo que se *puede*?. Aunque la respuesta pareciera, de un modo apresurado, que debía ser: ¡sí, sin duda!, se han alzado voces que ofrecen distintos puntos de vista. Tenemos varias posiciones. En primer lugar, la de los científicos y pensadores de corte racionalista y pragmático, que promueven que debe hacerse cualquier actividad mediante la que se pueda obtener algún triunfo sobre la enfermedad, ahora o en el futuro, argumentando que la vida en general y la humana, en este caso, debe considerarse como fruto del azar evolutivo, y que la conciencia y derechos individuales sólo se obtienen con el desarrollo del sistema nervioso o incluso cuando se establece una relación consciente. En éste caso, la vida embrionaria e incluso intrauterina, no significa la existencia de racionalidad, y por tanto de derechos individuales pasivos. En el embrión solo existe un grupo de células

estructuralmente unidas, con las que se tiene derecho a investigar, como se haría con un cultivo tisular corriente. Son varios los filósofos que han prestado sus reflexiones a estas tesis, como Diego Gracia, que propugna que la sustantividad, como fundamento de la realidad humana, no se alcanza hasta que ocurre el tránsito entre la fase embrionaria y la fetal. A partir de ese momento, el feto tendría *“personidad”*, como lo entendía Zubiri. En segundo lugar, las corrientes humanistas, que aun sin aceptar tesis trascendentes, propugnan el respeto por el desarrollo natural del ser humano, y rechazan la selección embrionaria. Para ellos, estas técnicas conducen a la creación de ciudadanos de segunda, formas de vida subhumanas destinadas solo a piezas de recambio, que nos acercan tristemente al Mundo Feliz de Huxley. Para estas posiciones, la manipulación es éticamente posible, pero con garantías de respeto a la vida humana, y bajo la tutela de la ley. Esta actitud es la que han elegido varios estados occidentales, y posiblemente sea la postura oficial que se adopte en España. En este sentido, nos remitimos a la declaración del consejo de Europa de Asturias se menciona expresamente en los Art. 12, 13 y 18, las restricciones con las que debe actuarse en este terreno. Destacamos estas frases:

*“ Únicamente podrá efectuarse una intervención que tenga por objeto modificar el genoma humano por razones preventivas, diagnósticas o terapéuticas y sólo cuando no tenga por finalidad la introducción de una modificación en el genoma de la descendencia”. “ Cuando la experimentación con embriones in vitro esté admitida por la ley, ésta deberá garantizar una protección adecuada del embrión.” “Se prohíbe la constitución de embriones humanos con fines de experimentación”*

Por último, tenemos la opinión de aquellos pensadores y científicos que se declaran practicantes de alguna religión y que siguen los dictámenes del magisterio respectivo en sus confesiones. Para este colectivo, sobre los logros inmediatos a cualquier precio, prima el sentido trascendente de la vida, que se considera integrada en un plan divino, en el que el hombre es mero administrador, no propietario, tanto de los seres como de los bienes. En cuanto al asunto de la constitución de la persona humana durante el desarrollo intrauterino, se sostiene que se adquiere desde el mismo momento de la concepción, ya que serian arbitrarias las fases argumentadas por otros, puesto que a su vez estas fases se sustentan hasta el mismo momento de la fecundación, y si se interrumpe esta cadena de desarrollo en fases “prehumanas”, se atenta también contra las fases “humanas” a las que se hubiera llegado si no se

hubiera interrumpido el proceso. Para este colectivo resultan ilegítimas e inaceptables las técnicas de obtención de células pluripotenciales o la clonación, por cuanto a) constituyen métodos de reproducción “contra natura”, b) conllevan necesariamente la destrucción de embriones humanos considerados “no aptos” o su congelación indefinida y c) que se pretende crear una generación de individuos no-natos, destinados a no desarrollarse más que en forma de material de recambio. En nuestro país, en el que la religión católica es mayoritaria, son numerosos los documentos emitidos por el magisterio de la Iglesia. Otras confesiones también se han mostrado abiertamente en contra.

Como en tantas otras ocasiones, corresponde a cada uno en particular tomar una postura ética frente a los nuevos problemas que el avance científico conlleva. Solo podemos recomendar a nuestros lectores objetividad y prudencia.

Juan J. Bretón García

## EDITORIAL

### CLONACIÓN: EL DEBATE ESTÁ SERVIDO

A raíz de la publicación de la noticia del desciframiento del genoma humano, y la del intento de clonación a partir de una célula humana adulta se ha suscitado entre la población general un extraordinario y sorprendente interés por las técnicas de manipulación genética y reproducción asistida; y decimos que es sorprendente porque por el momento estos procedimientos tienen escasa repercusión en la vida ordinaria de las personas. Pero sin duda a este fenómeno no es ajena la vieja idea del hombre como Creador, ni la controversia suscitada por los posicionamientos morales, ni la amplia orquestación de los medios de comunicación, con exposiciones, diagramas y fotos dignos de la mejor enciclopedia. Esta editorial no pretende establecer un riguroso análisis científico del “estado del arte” en esta materia, ni tampoco establecer la posición oficial de “Archivos” o de la S.A.C., sino hacer reflexionar a los lectores desde una perspectiva ética de este asunto. Las esperanzas y polémicas actuales se centra en la obtención de las células pluripotenciales, también denominadas por algunos, “madre” o “stem-cell”, “estaminales”, que son el punto de partida para la obtención de líneas celulares diferenciadas. Los métodos para obtenerlas están todavía en estudio pero la inoculación en animales de experimentación o su cultivo *in vitro* han demostrado que son capaces de dar origen a células diferenciadas que se obtendrían, en un normal desarrollo, a partir de las tres capas embrionarias: endodermo (epitelio intestinal), mesodermo (cartílago, hueso, músculo liso o estriado) y ectodermo (epitelio neural, epitelio escamoso). Para realizar la llamada clonación terapéutica, el método usual es reemplazar el núcleo de un ovocito por el núcleo de una célula adulta de un determinado sujeto, seguido del desarrollo embrionario hasta el estado de blastocisto. También puede hacerse el traspaso de un núcleo de una célula de un determinado sujeto a un ovocito de otro animal. Un eventual éxito llevaría -se supone- al desarrollo de un embrión humano utilizable como en el caso precedente. Por último, se podría llevar a cabo la reprogramación del núcleo de una célula de un determinado sujeto fundiendo el citoplasma de las células “stem” con el carioplasma de una célula somática, obteniendo así un “cybrid”. Es una posibilidad aún en estudio. En todo caso, también este camino parece requerir la preparación previa de células a

partir de embriones humanos. De hecho, en la prensa se sugiere que se está a un paso de la inmortalidad celular, de la reposición de órganos, del triunfo sobre el cáncer... No se escapa aquí a nadie que todas estas técnicas conllevan la producción, manipulación y destrucción selectiva de embriones humanos o la creación de "cuasiquimeras", como la unión de un núcleo adulto con un ovocito. En cuanto a la Oncología, sin duda que las expectativas que tienen los investigadores básicos son bastante más modestas. Posiblemente se logre en breve la manipulación de células tumorales, transfiriendo genes que induzcan a la apoptosis o eliminando la resistencia a la quimioterapia. En cuanto al uso de células pluripotenciales hematológicas, ya se ha comprobado que el problema no es disponer de ellas, puesto que es posible obtenerlas de modo satisfactorio mediante la aféresis, sino vencer la resistencia tumoral, que se produce aún tras administrar dosis muy elevadas de citostáticos. En concreto, dos son los logros que se nos ofrecen como cercanos: Uno, la obtención de células embrionarias pluripotenciales, de un modo mucho más fácil que a partir de células "madre" de adulto, con métodos de aféresis, y otro, la clonación que se ha dado en designar como "terapéutica", para obtener células genéticamente idénticas al donante, y que puedan ser transplantadas en caso de neoplasias hematológicas que requieren el recambio total de la población medular. Sin duda, que en el incesante progreso de las ciencias, estas técnicas posibilitarán otros usos en Oncología y otras disciplinas; así, se sugiere su utilidad en reposición de tejidos nerviosos o cardíacos dañados, e incluso para células pancreáticas productoras de insulina, por ejemplo. Pero hay un aspecto que estas noticias han puesto en evidencia, creemos que muy oportunamente: el conflicto entre lo que se *puede* y lo que se *debe* hacer, o si se quiere, el (viejo) conflicto entre la técnica y la ética o la religión, según los casos. Está claro que las posibilidades actuales son casi increíbles: podemos elegir el sexo de los hijos, interrumpir el embarazo si hay evidencia de padecer una enfermedad hereditaria, como S. de Down, realizar fecundaciones "postmortem"..... Hay más que suficiente debate en este terreno. Debemos volver ahora a la reflexión previa, ¿se *debe* hacer todo lo que se *puede*?. Aunque la respuesta pareciera, de un modo apresurado, que debía ser: ¡sí, sin duda!, se han alzado voces que ofrecen distintos puntos de vista. Tenemos varias posiciones. En primer lugar, la de los científicos y pensadores de corte racionalista y pragmático, que promueven que debe hacerse cualquier actividad mediante la que se pueda obtener algún triunfo sobre la enfermedad, ahora o en el futuro, argumentando que la vida en general y la humana, en este caso, debe considerarse como fruto del azar



evolutivo, y que la conciencia y derechos individuales sólo se obtienen con el desarrollo del sistema nervioso o incluso cuando se establece una relación consciente. En éste caso, la vida embrionaria e incluso intrauterina, no significa la existencia de racionalidad, y por tanto de derechos individuales pasivos. En el embrión solo existe un grupo de células estructuralmente unidas, con las que se tiene derecho a investigar, como se haría con un cultivo tisular corriente. Son varios los filósofos que han prestado sus reflexiones a estas tesis, como Diego Gracia, que propugna que la sustantividad, como fundamento de la realidad humana, no se alcanza hasta que ocurre el tránsito entre la fase embrionaria y la fetal. A partir de ese momento, el feto tendría “*personidad*”, como lo entendía Zubiri. En segundo lugar, las corrientes humanistas, que aun sin aceptar tesis transcendentales, propugnan el respeto por el desarrollo natural del ser humano, y rechazan la selección embrionaria. Para ellos, estas técnicas conducen a la creación de ciudadanos de segunda, formas de vida subhumanas destinadas solo a piezas de recambio, que nos acercan tristemente al Mundo Feliz de Huxley. Para estas posiciones, la manipulación es éticamente posible, pero con garantías de respeto a la vida humana, y bajo la tutela de la ley. Esta actitud es la que han elegido varios estados occidentales, y posiblemente sea la postura oficial que se adopte en España. En este sentido, nos remitimos a la declaración del consejo de Europa de Asturias se menciona expresamente en los Art. 12, 13 y 18, las restricciones con las que debe actuarse en este terreno. Destacamos estas frases:

*“ Únicamente podrá efectuarse una intervención que tenga por objeto modificar el genoma humano por razones preventivas, diagnósticas o terapéuticas y sólo cuando no tenga por finalidad la introducción de una modificación en el genoma de la descendencia”. “ Cuando la experimentación con embriones in vitro esté admitida por la ley, ésta deberá garantizar una protección adecuada del embrión.” “Se prohíbe la constitución de embriones humanos con fines de experimentación”*

Por último, tenemos la opinión de aquellos pensadores y científicos que se declaran practicantes de alguna religión y que siguen los dictámenes del magisterio respectivo en sus confesiones. Para este colectivo, sobre los logros inmediatos a cualquier precio, prima el sentido trascendente de la vida, que se considera integrada en un plan divino, en el que el hombre es mero administrador, no propietario, tanto de los seres como de los bienes. En cuanto al

asunto de la constitución de la persona humana durante el desarrollo intrauterino, se sostiene que se adquiere desde el mismo momento de la concepción, ya que serían arbitrarias las fases argumentadas por otros, puesto que a su vez estas fases se sustentan hasta el mismo momento de la fecundación, y si se interrumpe esta cadena de desarrollo en fases “prehumanas”, se atenta también contra las fases “humanas” a las que se hubiera llegado si no se hubiera interrumpido el proceso. Para este colectivo resultan ilegítimas e inaceptables las técnicas de obtención de células pluripotenciales o la clonación, por cuanto a) constituyen métodos de reproducción “contra natura”, b) conllevan necesariamente la destrucción de embriones humanos considerados “no aptos” o su congelación indefinida y c) que se pretende crear una generación de individuos no-natos, destinados a no desarrollarse más que en forma de material de recambio. En nuestro país, en el que la religión católica es mayoritaria, son numerosos los documentos emitidos por el magisterio. Como en tantas otras ocasiones, corresponde a cada uno en particular tomar una postura ética frente a los nuevos problemas que el avance científico conlleva. Solo podemos recomendar a nuestros lectores objetividad y prudencia.

Juan J. Bretón García



# II JORNADAS MALAGUEÑAS MÉDICO-QUIRÚRGICAS

Actualización en el Tratamiento del Cáncer de Colon





# II JORNADAS MALAGUEÑAS MÉDICO-QUIRÚRGICAS

Actualización en el Tratamiento del Cáncer de Colon



# **PROGRAMA CIENTÍFICO**

## **PRESENTACIÓN DE LA REUNIÓN**

Coordinadores y Comité organizador

## **ACTUALIZACIÓN DESDE EL PUNTO DE VISTA GENÉTICO**

Dr. Ángel Alonso Sánchez

## **EL PAPEL DE UNA CLÍNICA DE CÁNCER FAMILIAR**

Dr. Joan Brunet i Vidal

## **NUEVOS AVANCES EN LA CIRUGÍA DEL CÁNCER DE COLON**

Dr. Martí Ragué

## **TRATAMIENTO QUIRÚRGICO DEL CÁNCER DE COLON: RESULTADOS DEL 2000**

Dr. S. Lledó

## **TRATAMIENTO ADYUVANTE DEL CÁNCER DE COLON ESTADIOS II Y III**

Dra. Pilar García Alfonso

## **TRATAMIENTO ADYUVANTE DEL CÁNCER DE COLON, ESTADIO III**

Dr. Carlos García-Girón

## **CÁNCER DE COLON AVANZADO**

Dr. Enrique Aranda Aguilar

## **TRATAMIENTOS SUCESIVOS: RESULTADOS ACTUALES**

Dr. Andrés Cervantes

## **ROLE OF CHRONOTHERAPY IN THE MEDICOSURGICAL MANAGEMENT OF COLORECTAL CANCER METASTASES**

Francis Lévi, Sylvie Giacchetti, Rachid Zidani

**TRATAMIENTO MÉDICO DEL CÁNCER DE COLON ESTADIOS D. NUEVAS  
ORIENTACIONES: SITUACIÓN ACTUAL**

Dr. José María Tabernero

**TRATAMIENTO INDIVIDUALIZADO DEL PACIENTE CON CÁNCER  
COLORRECTAL A VANZADO**

Dr. Eduardo Díaz-Rubio

**CONTROVERSIAS EN EL SEGUIMIENTO DEL CARCINOMA COLORRECTAL**

Dr. Manuel Cobo Dols

*(Nota del Editor: En algunos artículos ha sido imposible reproducir el formato de imagen remitido. Pedimos disculpas a nuestros lectores )*

# **II JORNADAS MALAGUEÑAS MÉDICO - QUIRÚRGICAS**

## **ACTUALIZACIÓN EN EL TRATAMIENTO DEL CÁNCER DE COLON**

### ***Coordinadores:***

Dr. Manuel Benavides (HRU Carlos Haya, Málaga) Dr. Horacio Oliva (H. de Antequera)

### ***Comité Organizador:***

Sección de Oncología Médica (HRU Carlos Haya, Málaga) Dr. Bretón JJ. • Dr. Carabantes F. • Dr. Cobo M. • Dr. Paredes G.

Servicio de Cirugía Digestivo (Hospital de Antequera) Dr. Del Rey A. • Dra. Espadas B. • Dr. Hernández J. • Dr. Hidalgo J. Dr. Martínez Ferri A. • Dr. Moreno I. • Dra. Suescun R.

## **PRESENTACIÓN DE LA REUNIÓN**

Durante el desarrollo de estas II Jornadas Malagueñas Médico-Quirúrgicas, nos proponemos revisar y actualizar el estado actual de una de las neoplasias mas frecuentes y con elevada mortalidad como es el cáncer de colon. La estructura de la reunión se ha dividido en seis diferentes mesas en las que se abordaran los siguientes temas.

El viernes 22 se iniciará la reunión con uno de los aspectos más actuales, que es el que se refiere al Consejo Genético en el Cáncer de Colon. En esta mesa se analizarán las mutaciones conocidas e implicadas en el desarrollo del cáncer de colon hereditario y posteriormente veremos cómo debemos hoy en día transmitir a los familiares potencialmente susceptibles de heredar o transmitir la enfermedad, toda la información disponible y de qué alternativas disponemos. La segunda mesa abordará el tratamiento quirúrgico, que sigue siendo el eje principal y el que permite un mayor número de curaciones. En esta mesa redonda se tratará aquellos aspectos que parecen hoy en día más actuales como es la controversia entre la laparoscopia y la laparotomía como tratamiento de abordaje quirúrgico en el cáncer de colon. También se expondrá la importancia de la metastasectomía como tratamiento potencialmente curativo en los estadios D y finalmente el papel de la cirugía en el Consejo Genético.

La última mesa del viernes 22 analizará el estado actual del tratamiento adyuvante del cáncer de colon estadios II -III. Este es uno de los aspectos en el que probable-mente existe un mayor desarrollo a nivel internacional y en el que la Oncología Española participa de forma muy activa. Veremos en primer lugar la controversia sobre el beneficio en los estadios II y posteriormente la situación actual a nivel asistencial e investigacional en los estadios III.

En la primera sesión del sábado 23, se analizará el tratamiento de los estadios D, en donde los últimos 10 años se han caracterizado por la sucesiva aparición de nuevos fármacos, esquemas y modalidades de administración que han dado lugar a numerosos estudios fases I, II y III que han modificado de alguna forma el tratamiento clásico tanto en primera línea como en líneas sucesivas en gran parte por las mejoras obtenidas en cuanto a supervivencia. En esta sesión se comunicarán también los resultados aportados por la cronoterapia como modalidad de administración de quimioterapia basada en los ritmos circadianos y enfocada en este caso al manejo médico-quirúrgico de las metástasis. La sesión finalizará con dos presentaciones: la primera dirigida a las nuevas orientaciones en el tratamiento médico con fármacos que



poseen nuevos mecanismos de acción basados en el mejor conocimiento de los procesos moleculares, y la segunda al especial interés y necesidad de individualizar el tratamiento médico en los pacientes con cáncer colorrectal.

En la segunda mesa se abordará el seguimiento de los pacientes con cáncer de colon en el que, cada vez más, se hace necesario un consenso que permita homogeneizarlo. Se analizará cuál es el beneficio del mismo y que pruebas y con que frecuencia deben hacerse.

La reunión finalizará con una conferencia magistral a cargo del profesor David Machover, que es una referencia básica a nivel internacional en el tratamiento del cáncer colorrectal por sus trabajos pioneros en cuanto a la modulación del 5-fluorouracilo que hasta la fecha y después de más de 40 años continúa siendo la base del tratamiento médico del cáncer de colon.

Esperamos que toda la información científica que generará la reunión pueda ser de utilidad y cumpla las expectativas de todos los participantes en la misma.

Coordinadores y Comité organizador

## ACTUALIZACIÓN DESDE EL PUNTO DE VISTA GENÉTICO

Dr. Ángel Alonso Sánchez Servicio de Genética. Hospital Virgen del Camino. Pamplona

El cáncer colorrectal (CCR) supone el segundo tumor en frecuencia de cuantos afectan a la población de ambos sexos, constituyendo uno de los principales motivos de morbi-mortalidad del mundo occidental. Se reconoce que una proporción en torno al 10% de cánceres colorrectales puede ser considerada "hereditaria", ya que presenta patrones de herencia monogénica autosómica normalmente dominante. Se distinguen dos tipos principales de predisposición hereditaria al CCR; el primero, la *poliposis adenomatosa familiar (FAP)* caracterizada por la presencia de más de 100 pólipos adenomatosos benignos distribuidos a lo largo de todo el colon, es responsable del 2% de todos los casos de CCR y está causada por mutaciones germinales en el gen APC situado en el cromosoma 5q 22-23. El segundo está representado por *el cáncer colorrectal hereditario no asociado a poliposis (HNPCC)*. Es relativamente más frecuente que la FAP, dándose en un 5 - 10% del conjunto de CCR. A diferencia de lo que ocurre en la poliposis familiar FAP, no existen para el HNPCC signos endoscópicos o anatomopatológicos patognomónicos que hagan el diagnóstico de esta enfermedad definitivo, lo que ha llevado a la enunciación de criterios diagnósticos clínicos (Ámsterdam I y II) o clínico-patológicos (Bethesda), para ayudar a la identificación de sujetos en riesgo. La alteración genética en el HNPCC estriba en defectos germinales en los genes que reparan los errores que se producen durante la replicación del ADN (hMSH2, hMLH1, hPMS1, hPMS2 y hMSH3). Estos defectos condicionan que secuencias repetidas cortas (de 1-4 pares de bases) estén particularmente predispuestas a sufrir inserciones o deleciones. Algunos genes implicados en la regulación de la apoptosis y proliferación de las células epiteliales como BAX o TGFbRII incluyen este tipo de secuencias en su estructura y poseen, por tanto, mayor propensión a la pérdida de su función y consecuentemente al cáncer. Desde el punto de vista genético se reconocen dos *rutras en la tumorigénesis del cáncer colorrectal*. Una, en tumores que exhiben inestabilidad en los microsatélites, tienden a ocurrir en colon derecho, tienen complemento diploide del ADN, llevan mutaciones características (TGFbRII, BAX) y se comportan indolentemente que es lo habitual en el HNPCC y el 15% de los esporádicos. La segunda, presente en tumores con inestabilidad cromosómica, tendencia a la localización izquierda, complemento aneuploide del ADN y con mutaciones características en K-ras, APC y p53 es el sustrato genético de la poliposis adenomatosa familiar y el 85% de los casos esporádicos.

**EL PAPEL DE UNA CLÍNICA DE CÁNCER FAMILIAR** Joan Brunet i Vidal Clínica de Cáncer Familiar, Unidad de Consejo Genético. Servicio de Oncología. Hospital Universitari Sant Joan, Reus

## INTRODUCCIÓN

La presencia de antecedentes familiares de cáncer es uno de los mejor conocidos y aceptados factores de riesgo para desarrollar esta enfermedad. Las medidas de prevención tanto primarias como secundarias pueden ser efectivas en algunos de estos casos. La evaluación del riesgo y la implementación de estas medidas requiere actualmente de una especialización y de la colaboración de un equipo sanitario multidisciplinar. El riesgo es variable en función del grado de antecedentes existentes y también en función de factores del propio individuo. Para cada una de las principales neoplasias se han desarrollado modelos que tienen en cuenta todos estos factores y que son unas herramientas útiles para asesorar a personas sanas con riesgo. Hasta hace unos diez años se disponía de tan sólo de estos modelos para evaluar el riesgo en familias con diversos grados de agregación de cáncer. A partir de entonces se han ido descubriendo genes responsables de síndromes de predisposición hereditaria al cáncer tan frecuentes como el de mama/ovario y el colorrectal. Determinar el riesgo de cáncer en una familia, poner en marcha medidas preventivas y controlar sus resultados, conocer si existe indicación de hacer un estudio genético y ofrecer un correcto asesoramiento han pasado a ser actividades frecuentes en muchos hospitales dado el interés social y médico que se ha levantado. La Clínica de Cáncer Familiar (CCF) integra todas estas actividades y a los profesionales que las desarrollan.

## CONCEPTO Y FUNCIONES

El concepto de CCF se desarrolla muy tempranamente en países como Gran Bretaña y Holanda, mucho antes del descubrimiento de los genes relacionados con los principales síndromes de predisposición a cáncer. La CCF es un concepto que integra a múltiples profesionales para desarrollar las funciones que se detallan más adelante. Estos profesionales sanitarios van desde la asistencia sanitaria primaria y especializada hasta los miembros de la Unidad de Consejo Genético. Es decir, la Unidad de Consejo Genético es el centro vertebrador de la CCF, pero no deja de ser un elemento más. Para una correcta identificación de las familias, comprobación de los diagnósticos de neoplasia e implementación de medidas de prevención es necesaria una estrecha coordinación entre los diferentes miembros de la CCF. Esta coordinación precisa de un consenso en los protocolos a seguir y de un “feed-back”

continuo entre los profesionales. Las funciones principales de la CCF son determinar si un patrón familiar de cáncer puede ser hereditario, proporcionar evaluación del riesgo, mantener un registro de los datos de las familias y proteger la confidencialidad de los mismos, proporcionar asesoramiento y diagnóstico genético, dar recomendaciones e implementar las medidas de prevención, conocer y evaluar los resultados de estas medidas, crear protocolos de colaboración con registros de cáncer y programas poblacionales de detección precoz de cáncer y participar en proyectos de investigación clínica o genética.

#### ORGANIZACIÓN POR REGIONES SANITARIAS Y ORGANIZACIÓN INTERNA

Sería deseable que en nuestro país, y siguiendo el modelo de otros países europeos, las diferentes regiones sanitarias dispusieran de CCF. Dada la incidencia de cáncer familiar y hereditario (del 2-5% de todos los casos de cáncer), la población mínima a abarcar sería de 500.000 habitantes y la cifra adecuada se situaría alrededor de los 1-1.500.000. Cada región sanitaria puede tener unas características determinadas (geográficas, tipo de población –dispersa, rural, urbana–) que pueda hacer viable una CCF independientemente del número de habitantes. La clave está en conseguir implicar y coordinar a un número representativo de profesionales sanitarios. El elemento imprescindible para su funcionamiento es la Unidad de Consejo Genético (en cáncer). Estas unidades deben estar formadas por un facultativo con formación especial en asesoramiento genético, un laboratorio de genética (banco de DNA, diagnóstico genético, interpretación de resultados, coordinación con otros laboratorios), una enfermera genetista y un psicólogo. La figura de la enfermera genetista es todavía poco conocida en nuestro país. En el proceso de asesoramiento sobre riesgo a una familia y en las medidas de prevención, es imprescindible disponer de un tiempo importante para hacer, en el sentido amplio de la palabra, educación sanitaria, aspecto que una enfermera puede desarrollar perfectamente. Dada la carga emocional que suelen presentar algunas familias con fuertes, y a veces recientes, antecedentes de cáncer, así como las implicaciones psicológicas de la realización de un test genético, hacen del psicólogo un profesional cada vez más necesario en el funcionamiento de la CCF.

#### EXPERIENCIA DE LA CCF DE LAS REGIONES SANITARIAS DE TARRAGONA

Nuestra CCF cubre una población de 600.000 habitantes más las áreas geográficas limítrofes (500.000 h.), especialmente Lleida donde pueden escoger ser atendidos también en otras Unidades de Consejo Genético. La CCF se constituyó en octubre de 1998 y está compuesta por:

- Unidad de Consejo Genético en Cáncer (UCG). Situada en el Servicio de Oncología de un Hospital Universitario. Compuesta por un oncólogo médico, enfermera genetista, psico-oncólogo y el personal (bioquímico, técnico) del Laboratorio de Genética y Cáncer.

- Oncólogos, ginecólogo, radiólogo, cirujano y gastroenterólogo de cada uno de los hospitales del área, y ginecólogos de los centros de Atención a la Mujer.

Entre los meses de octubre de 1998 y febrero 1999 se elaboraron unas guías para orientar a los médicos de asistencia primaria y especializada en la identificación de familias o pacientes con posible riesgo familiar-hereditario (ver Tabla 1). Se consensuaron protocolos específicos para cada uno de los principales síndromes hereditarios con los diferentes especialistas. Cada uno de los protocolos se envió a todos los especialistas implicados de las regiones sanitarias de Tarragona, tanto del ámbito público como privado. Posteriormente se han llevado a cabo reuniones con ellos para actualizar los protocolos y discutir aspectos clínicos y genéticos de las familias remitidas a la CCF. Los protocolos fueron a su vez presentados en diferentes sesiones a los Centros de Asistencia Primaria (CAP). Se diseñaron unos trípticos informativos para las familias en los cuales se explica también como acceder a la CCF. Una vez se hubo informado a los CAP se llevó a cabo una campaña de información directa al público a través de los medios de comunicación de la zona. Paralelamente se creó un protocolo de colaboración con el Registro de Cáncer de Tarragona y el Programa Poblacional de Detección Precoz del Cáncer de Mama. Las mujeres con riesgo familiar son incluidas en este programa el cual les va citando para realizar la mamografía con la periodicidad que marca la CCF, de esta manera las mujeres participantes pueden utilizar los mismos recursos sanitarios (Comités de Mama Hospitalarios, etc.) que la población general a la cual va dirigida el Programa. En la Figura 1 se esquematiza el funcionamiento global de la CCF y de la UCG. Una vez se ha finalizado el proceso de asesoramiento, se elabora un informe que es llevado por el familiar al médico de cabecera o especialista que escoja. Desde marzo de 1999 hasta noviembre del 2000 se han atendido un total de 242 familias, lo que ha supuesto 748 visitas. Se ha cursado algún tipo de estudio genético (a nuestro laboratorio o a otros, tanto de nuestro país como internacionales) a un total de 141 individuos. La consulta más frecuente para evaluación de riesgo ha sido el cáncer de mama (124 familias) seguida del cáncer colorrectal (88, incluyendo las poliposis).

## CONCLUSIÓN

La CCF es una herramienta útil que permite asesorar a las familias e implementar medidas de prevención que de otra manera son difíciles de llevar a cabo (falta de tiempo en las consultas, necesidad de colaboración con otros profesionales sanitarios). En vista de los resultados después de casi dos años de funcionamiento, creemos que nuestra CCF ofrece un servicio de interés tanto a nuestra población (una parte importante de las consultas han sido solicitadas directamente por las familias) como a los profesionales sanitarios implicados. Dada la escasa presencia de este tipo de unidades en el país, deben realizarse esfuerzos por parte de los hospitales y de la administración sanitaria para extender este servicio a la mayor parte de la población posible.

## BIBLIOGRAFÍA

The Cancer Family Clinic. R. Eeles, V. Murday. En: *Genetic Predisposition to Cancer*. Eds.: R. Eeles, B. Ponder, D.F. Easton, A. Horwich. Chapman & Hall Medical De, London, 1996 (pp 356-371).

Cancer Risk Assessment in a Hereditary Cancer Prevention Clinic and its first year's experience. S.J. Lemon, S.T. Tinley, R. M. Fusaro, H. T. Lynch. *Cancer* 1997; 80 (supl): 606-613.

Screening results in a family cancer clinic: five years experience. R. Houlston, T.H. Bourne, A. Davies, et al. *Anticancer Res* 1993; 13:2581-2585.

A regional Cancer Family Clinic: experience of the first year of a protocol on referral guidelines and prevention methods. J. Brunet, J. Borrás, A. Pelegrí, et al. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2000; Abs. 1760.

## **TRATAMIENTO ADYUVANTE DEL CÁNCER DE COLON ESTADIOS II: ¿CUÁL ES EL BENEFICIO?**

*Dra. Pilar García Alfonso*

El estadio II incluye un grupo de pacientes con distinto riesgo en el que globalmente no se ha podido establecer el beneficio de la quimioterapia (QT) adyuvante. El estudio del Intergrupo 0035 consolidó la indicación de QT adyuvante con 5-FU/levamisol en el estadio III, pero no demostró beneficio en la supervivencia para el estadio II.

Los estudios con 5-FU/LV en el estadio II tampoco han encontrado mejoría en la supervivencia a excepción del estudio C-03 del NSABP. Sin embargo, el tamaño de las muestras de estos estudios es demasiado pequeña para detectar un ligero beneficio en la supervivencia. Dos recientes metaanálisis perpetúan la controversia. El NSABP ha realizado un análisis combinado de los cuatro ensayos en adyuvancia, sugiriendo que la QT adyuvante es tan efectiva en el estadio III como en el II, incluso en ausencia de factores pronósticos adversos. El IMPACT también ha evaluado de forma conjunta 5 ensayos aleatorizados entre 5-FU/LV frente a control, sin encontrar para la QT un incremento significativo en la supervivencia. Tampoco se evidencia beneficio en la supervivencia con la QT adyuvante en un reciente estudio de cohortes de la SEER- Medicare. Los nuevos marcadores biológicos, como la timidilato sintetasa, Ki-67 y p53, entre otros, podrán ayudar a seleccionar los estadios II que potencialmente se beneficiarían de la QT adyuvante.

## TRATAMIENTO ADYUVANTE DEL CÁNCER DE COLON, ESTADIO III

Carlos García-Girón

Un metaanálisis de 17 ensayos aleatorizados sobre quimioterapia adyuvante en cáncer colorrectal (CCR), publicados en el período 1959-1986, mostraba un beneficio en la supervivencia a 5 años del 2,3-5,7% en los pacientes tratados con quimioterapia a base de 5-fluorouracilo (FU)<sup>1</sup>. En 1988, Wolmark y cols. publicaron los resultados del ensayo NSABP C-01 que mostraba una disminución de la mortalidad del 26% en pacientes con CCR estadio C tratados con la combinación MOF (semustina-vincristina-FU)<sup>2</sup>. Laurie y cols., en 1989, observaron que la combinación FU-levamisol producía una disminución del riesgo de mortalidad del 13% en CCR estadio C; resultados que fueron confirmados y aumentados en el estudio INT 0035 publicado por Moertel y cols. en 1990: 41% de reducción del riesgo de recaída y 33% del riesgo de mortalidad en estadio C, beneficio que se mantiene a los 6,5 años de seguimiento<sup>3-5</sup>. Hasta tal punto fueron decisivos estos resultados que el tratamiento con FU-levamisol fue recomendado como quimioterapia adyuvante estándar del cáncer CCR estadio C en Estados Unidos en 1990<sup>6</sup>. Además estimuló el interés de los grupos cooperativos por la adyuvancia del CCR y a través de un rápido y numeroso reclutamiento se va dando respuesta a las diversas cuestiones suscitadas en la década de los 90. La combinación FU-leucovorín, muy utilizada y eficaz en CCR avanzado y con mayor tasa de respuestas que FU solo, también demuestra un beneficio en la supervivencia del CCR estadios B-C frente a la cirugía sola<sup>7-9</sup>. De forma sucesiva, muestra un mayor beneficio que la combinación MOF<sup>10</sup>, FU-levamisol (12 y 6 meses)<sup>11-13</sup> y FU-interferón alfa-2r<sup>14</sup>. En consecuencia, FU-leucovorín x 6 ciclos se establece como el tratamiento estándar del CCR estadio C a partir de 1998; la utilización de dosis bajas de leucovorín es más económica e igualmente eficaz que las dosis altas<sup>15</sup>. Otra alternativa de igual beneficio que FU-leucovorín es la administración de FU en infusión continua<sup>16,17</sup>. Reithmüller y cols. publicaron en 1994 los resultados obtenidos con el anticuerpo murino monoclonal 17-1<sup>a</sup> (Edrecolomab) en 189 pacientes con CCR estadio C: se observó un 27% de reducción en la tasa de recaída y del 30% en la tasa de mortalidad a los 5 años, frente a la cirugía sola; resultados que se mantienen a los 7 años de seguimiento<sup>18,19</sup>. Sin embargo, en un reciente ensayo Edrecolomab muestra una significativa menor supervivencia libre de enfermedad y supervivencia global a 3 años que FU-leucovorín en cáncer de colon estadio C<sup>20</sup>. La superioridad en términos de respuesta, tiempo a la progresión y supervivencia de las combinaciones irinotecán-FU-leucovorín (Douillard JY, Lancet



2000;355:1041-47. Saltz LB, NEJM 2000;343:905-14) y oxaliplatino-FU-leucovorín (Giacchetti S. JCO 2000;18:136-47. de Gramont A. JCO 2000;18:2938-47) sobre FU-leucovorín en CCR avanzado ha abierto nuevas expectativas en la adyuvancia de los estadios B y C. Al menos 7 ensayos en fase de reclutamiento darán respuesta en los próximos años al probable aumento de supervivencia de los pacientes con CCR estadios B-C como consecuencia de la importante actividad de oxaliplatino e irinotecán. En sustitución de FU+/-LVD se han utilizado diversas prodrogas o análogos de FU (tegafur, UFT, carmofur, capecitabina, raltitrexed) con resultados equiparables en eficacia; la ventaja de la comodidad de la administración oral subyace en la hipótesis de los estudios, pero no tanto en los resultados. Un reciente metaanálisis de 6 ensayos con estas prodrogas frente a cirugía sola en CCR estadios B y C muestra una significativa mayor supervivencia libre de enfermedad (OR: 0,83) y supervivencia global (OR: 0,89), a favor de la quimioterapia en estadio C<sup>21</sup>. En resumen, la quimioterapia adyuvante produce un aumento global del 10% de la supervivencia a los 5 años (“curabilidad”) en el CCR estadio C; para ello es necesario tratar al 90% de los pacientes restantes con estadio C, de los que el 50% ya están curados con la cirugía. Además, esta actitud terapéutica conlleva un coste-efectividad de 314.000-750.000 pesetas por año de vida ganado<sup>22</sup>. Se precisa, por tanto, un mejor reconocimiento de los casos con mayor riesgo de recaída y con mejores resultados terapéuticos a la quimioterapia actual para mejorar la eficacia y eficiencia de los recursos disponibles. La expresión tisular de polimorfismos de timidilato sintetasa, Ki-67, EGF-R, P-53, ERCC-1 son algunas de las líneas de investigación que prometen una mejor definición del pronóstico y, por tanto, de la adyuvancia de los pacientes con CCR estadios B-C<sup>23,24</sup>.

## REFERENCIAS

1. Buyse M, Zeleniuch-Jacquotte A, Chalmers TC. Adjuvant therapy of colorectal cancer. Why we still don't know. JAMA 1988;259:3571-3578.
2. Wolmark N, Fisher B, Rockette H, et al. Postoperative adjuvant chemotherapy or BCG for colon cancer: results from NSABP Protocol C-01. J Natl Cancer Inst 1988;80:30.
3. Laurie JA, Moertel CG, Fleming TR, et al. Surgical adjuvant therapy of large-bowel carcinoma: an evaluation of levamisole and the combination of levamisole and fluorouracil. J Clin Oncol 1989;7(10):1447-1456.
4. Moertel CG, Fleming TR, Macdonald JS, et al. Levamisole and fluorouracil for adjuvant therapy of resected colon carcinoma. N Engl J Med 1990;322:352-358.

5. Moertel CG, Fleming TR, Macdonald JS, et al. Fluorouracil plus levamisole as effective adjuvant therapy after resection of stage III colon carcinoma: a final report. *Ann Med* 1995;122:321-326.
6. NIH Consensus Conference: adjuvant therapy for patients with colon and rectal cancer. *JAMA* 1990;264:1444-1450.
7. Francini G, Petrioli R, Lorenzini L, et al. Folic acid and 5-fluorouracil as adjuvant chemotherapy in colon cancer. *Gastroenterology* 1994;106:899-906.
8. International multicentre pooled analysis of colon cancer trials (IMPACT) investigators. Efficacy of adjuvant fluorouracil and folinic acid in colon cancer. *Lancet* 1995;345:939-944.
9. O'Connell MJ, Mailliard JA, Kahn MJ, Macdonald JS, Haller DG, Mayer RJ, Wieand HS. Controlled trial of fluorouracil and low-dose leucovorin given for 6 months as postoperative adjuvant therapy for colon cancer. *JCO* 1997;15:246-250.
10. Wolmark N, Rockette H, Fisher B, et al. The benefit of leucovorin-modulated fluorouracil as postoperative adjuvant therapy for primary colon cancer: results from National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project protocol C-03. *JCO* 1993;11:1879-1887.
11. Wolmark N, Rockette H, Mamounas E, et al. Clinical trial to assess the relative efficacy of fluorouracil and leucovorin, fluorouracil and levamisole, and fluorouracil, leucovorin, and levamisole in patients with Dukes' B and C carcinoma of the colon: results from National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project protocol C-04. *JCO* 1999;17:3553-3559.
12. Haller DG, Catalano PJ, Macdonald JS, Mayer RJ. Fluorouracil, leucovorin and levamisole adjuvant therapy for colon cancer: five-year final report of INT-0089. *ASCO* 1998;17:256 a (A982).
13. O'Connell MJ, Laurie JA, Kahn M, et al. Prospective randomized trial of postoperative adjuvant chemotherapy in patients with high-risk colon cancer. *JCO* 1998;16:295-300.
14. Wolmark N, Bryant J, Smith R, et al. Adjuvant 5-fluorouracil and leucovorin with or without interferon alfa-2a in colon carcinoma. National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project protocol C-05. *JNCI* 1998; 90: 1810-1816.
15. QUASAR collaborative group. Comparison of fluorouracil with additional levamisole, higher-dose folinic acid, or both, as adjuvant chemotherapy for colorectal cancer: a randomized trial. *Lancet* 2000;355:1588-1596.
16. Poplin E, Benedetti J, Estes N, et al. Phase III randomized trial of bolus 5-FU/leucovorin/levamisole versus 5-FU continuous infusion/levamisole as adjuvant therapy for high risk colon cancer (SWOG 9415/INT-0153). *ASCO* 2000;19:240 a (A931).
17. Saini A, Cunningham D, Norman AR, et al. Multicentre randomized trial of protracted venous infusion 5-FU compared to 5-FU/folinic acid as adjuvant therapy for colorectal cancer. *ASCO* 2000;19:240 a (A928).

18. Reithmüller G, Schneider-Gädicke E, Schlimok G, et al. Randomized trial of monoclonal antibody for adjuvant therapy of resected Dukes' C colorectal carcinoma. *Lancet* 1994;343:1177-1783.
19. Reithmüller G, Holz E, Schlimok G, et al. Monoclonal antibody therapy for resected Dukes' C colorectal cancer: seven-year outcome of a multicenter randomized trial. *JCO* 1998;16:1788-1794.
20. Punt CJ, Nagy A, Douillard J, et al. Edrecolomab alone or in combination with 5-fluorouracil based chemotherapy in the adjuvant treatment of stage III colon cancer: results of a phase III study. *ASCO* 2001;20: 123 a (A487).
21. Sakamoto J, Hamada C, Yasutomi M, et al. Adjuvant therapy with oral fluorinated pyrimidines after curative resection for colorectal cancer: individual patient data meta-analysis of randomized trials. *ASCO* 2001;20: 147 a (A583).
22. Brown ML, Nayfield SG, Shibley LM. Adjuvant therapy for stage III colon cancer: economics returns to research and cost effectiveness of treatment. *JNCI* 1994;86:424-430.
23. Allegra CJ, Paik S, Parr A, et al. Prognostic value of thymidylate synthase (TS), Ki-67 and p-53 in patients with Dukes' B and C colon cancer. *ASCO* 2001;20: 124 a (A491).
24. Shirota Y, Brabender J, Stoehlmacher J, et al. ERCC 1 and TS expression levels predict survival in patients with advanced colorectal carcinoma under 5-FU/Oxaliplatin treatment. *ASCO* 2001;20 129 a (A513).

## CÁNCER DE COLON AVANZADO

Enrique Aranda Aguilar. Servicio Oncología Médica Hospital Reina Sofía. Córdoba

El cáncer colorrectal avanzado ha sido considerado tradicionalmente resistente a la quimioterapia, sin un claro beneficio en cuanto al tiempo a la progresión y a la supervivencia. Sin embargo, hoy día el desarrollo de una primera y segunda línea de tratamiento ha cambiado de manera importante la historia natural de este tumor. Durante muchos años el tratamiento clásico ha sido en 5-fluorouracilo (5-FU) en forma de bolus, éste producía entre un 10-20% de respuestas, con escasas respuestas completas y sin impacto en la supervivencia. El siguiente paso adelante fue el de la modulación bioquímica entre el 5-FU y el leucovorín (LV). De hecho esta combinación, denominada esquema de la Clínica Mayo, ha sido considerada como estándar hasta hace muy poco para el tratamiento del carcinoma de colon avanzado. Un metaanálisis demostró que la combinación 5-FU + LV es superior al 5-FU bolus en términos de respuestas<sup>1</sup>, sin que existiera beneficio claro para el tiempo a la progresión ni la supervivencia (11,5 meses frente a 11 meses). Muchos estudios han demostrado que con la IC aumenta el porcentaje de respuestas y la máxima dosis tolerable. Las respuestas que se pueden obtener con 5-FU CI, independientemente del esquema utilizado, es del 35%. Todos los estudios que comparan IC frente a esquemas bolus muestran una mayor actividad, un probable beneficio en el tiempo a la progresión y no tan claro en cuanto a la supervivencia. Un metaanálisis con 1.219 pacientes procedente de 6 estudios ratifican que la IC de 5-FU es superior al 5-FU + LV en términos de respuestas (22% frente a 14%  $p=0,0002$ )<sup>2</sup>, el beneficio no fue tan claro para el tiempo a la progresión y la supervivencia (12,1 meses frente a 11,3 meses  $p=0,04$ ). Otro metaanálisis<sup>3</sup> ha demostrado que la toxicidad más frecuente en el esquema bolus es la hematológica (neutropenia) y el síndrome mano-pie en la IC, sin que existan diferencias en otro tipo de toxicidades. En definitiva mientras que el esquema de la Clínica Mayo (5-FU + LV) ha sido considerado hasta hace poco como tratamiento estándar en EE.UU., en Europa la utilización de la IC se ha generalizado, utilizando el 5-FU semanal en 24 o 48 horas semanal o bisemanalmente con o sin LV, los esquemas más populares son los denominados de De Gramont<sup>4</sup> (Francia), AIO 5, 6 (Alemania) y TTD<sup>7</sup> (España), estos esquemas han sido las bases para las combinaciones con los nuevos fármacos, tales como irinotecan o oxaliplatino. De los nuevos fármacos los que más se han desarrollado para el tratamiento del carcinoma colorrectal avanzado han sido el irinotecán (CPT-11) y el oxaliplatino. El irinotecan (CPT-11) es un inhibidor de la topoisomerasa I. En primera línea dos estudios al azar han demostrado la superioridad del 5-FU + CPT-11 respecto a los tratamientos

estándar. El estudio europeo<sup>8</sup> con 387 pacientes, compara esquemas de 5-FU + LV (DeGramont o AIO) frente al mismo esquema más CPT-11. La combinación ha demostrado ser superior en términos de respuesta (35% frente a 22%,  $p < 0.001$ ), tiempo a la progresión (6,7 meses frente a 4,4 meses,  $p < 0.001$ ) y supervivencia (17,4 meses frente a 14,1 meses,  $p < 0.03$ ). El estudio americano<sup>9</sup> que incluyó 683 pacientes, compara el esquema de la Clínica Mayo frente al mismo esquema más CPT-11, mostrando también beneficio a favor de la combinación en términos de respuestas objetivas (39% frente a 21%,  $p < 0.001$ ), tiempo a la progresión (7 meses frente a 4,3 meses,  $p < 0,004$ ) y supervivencia (14,8 meses frente a 12,6 meses,  $p < 0,04$ ). Esto ha hecho que ambos regímenes sean considerados actualmente como estándares de tratamiento. El oxaliplatino (I-OHP) pertenece a la tercera generación de compuestos derivados del platino con menos nefrotoxicidad y con alguna neurotoxicidad. El I-OHP muestra un alto sinergismo cuando se combina con otras drogas. El estudio europeo<sup>10</sup> con 420 pacientes compara el esquema de DeGramont sólo o en combinación con I-OHP, demostrando una mayor actividad en la rama de I-OHP (51% frente a 23%,  $p = 0,0001$ ), beneficio clínico y tiempo a la progresión (9 meses frente a 6,2 meses,  $p = 0,0001$ ), la supervivencia fue similar en ambas ramas, pero los pacientes a la progresión podían cruzarse a la otra rama de tratamiento. De cualquier manera los datos que obtienen de actividad, tiempo a la progresión y supervivencia son similares a los que se obtienen con el esquema de 5-FU + CPT-11. Otro estudio<sup>11</sup> se ha realizado comparando 5-FU/LV cronomodulado al mismo esquema más I-OHP los resultados son muy similares a los comentados anteriormente alto tiempo a la progresión (8,7 meses frente a 6,1 meses,  $p < 0,048$ ) y respuesta (53% frente a 16%,  $p < 0,001$ ) con similar supervivencia (19,9 m. frente a 19,4 m). Es interesante en este último estudio la aportación que hace al rescate quirúrgico de pacientes después del tratamiento, de los cuales más del 30% tuvieron largas supervivencias<sup>12</sup>. Las fluoropirimidinas orales son una interesante alternativa para el tratamiento del carcinoma colorrectal avanzado. El UFT y la capecitabina han sido las drogas más estudiadas. Ambas son prodrogas que se transforman en 5-FU "in vivo"<sup>13</sup>. Dos estudios (europeo y americano) utilizando UFT + LV han demostrado la misma actividad que el esquema de la Clínica Mayo (5-FU + LV). Respecto a la capecitabina ha sido desarrollada en monoterapia sin LV y dos estudios (europeo y americano) han demostrado la misma supervivencia que el regimen de la Clínica Mayo con una mejor tasas de respuestas (26,6% frente a 17,9%,  $p = 0,013$ ). El desarrollo de la combinación de estas drogas con CPT-11 o I-OHP es prometedor. Muchos estudios se han comenzado y diseñado para poder conocer cual es la mejor combinación de estas drogas, tales como CPT-11 + I-OHP, CPT-11 + Tomudex, CPT-11 + UFT,

CPT-11 + Xeloda, I-OHP + Xeloda, L-OHP + Tomudex, I-PHO + UFT, 5-FU + CPT-11+ I- OHP, entre otras. Los resultados preliminares son muy interesantes, pero es necesaria la finalización de los estudios fase I - II que se están desarrollando para posteriormente diseñar estudios fase III para comparar estas nuevas combinaciones con los tratamientos estándar.

Resumiendo, podemos decir que los regímenes de quimioterapia que incluyen una asociación de 5-FU en infusión continua (o el esquema de la Clínica Mayo 5-FU+ LV) y CPT-11 o I-OHP han mejorado considerablemente los resultados con quimioterapia. De hecho mientras que con el 5-FU bolus se obtiene entre un 10-15% de respuestas, con las modernas combinaciones se obtienen alrededor del 50%, con mejoría del tiempo a la progresión (de 5 meses a 8 meses) y de la supervivencia (de 5 meses a 14-16 meses).

## REFERENCIAS

1. Advanced Colorectal Cancer Meta-Analysis Project: Modulation of fluorouracil by leucovorin in patients with advanced colorectal cancer: evidence in terms of response rate. *J Clin Oncol* 10:896-903. 1992.
2. Meta-Analysis Group in Cancer. Efficacy of intravenous continuous infusion of 5-fluorouracil compared with bolus administration in advanced colorectal cancer. *J Clin Oncol* 16:301-308, 1998.
3. Meta-Analysis Group in Cancer. Toxicity of fluorouracil in patients with advanced colorectal cancer: Effect of administration schedule and prognostic factors. *J Clin Oncol* 16:3537- 3541,1998.
4. De Gramont A, Bosset JF, Misset J et al.- Randomized trial comparing monthly low-dose leucovorin and fluorouracil bolus with bimonthly high-dose leucovorin and fluorouracil bolus plus continuous infusion for advanced colorectal cancer. *J Clin Oncol* 15:808-815, 1997.
5. Khöene CH, Schöffski P, Wilke H et al.- Effective biomodulation by leucovorin of high-dose infusion fluorouracil given as weekly 24-hour infusion: Results of a randomised trial in patients with advanced colorectal cancer. *J Clin Oncol* 16:418-426, 1998.
6. Schmoll HJ, Khöene CH, Lorenz M et al.- Weekly 24 infusion of high-dose (HD) 5-fluorouracil (5-FU24h) with or without folinic acid (FA vs bolus 5FU/FA (NCCTG/Mayo)) in advanced colorectal cancer (CRC). A randomised phase III study of the EORTC GITCCG and the AIO. *Proc Am Soc Clin Oncol* abs 935, 2000.
7. E.Aranda, E.Díaz-Rubio, A.Cervantes et al.:"Randomized trial comparing monthly low-dose leucovorin and fluorouracil bolus with weekly high-dose 48-hour continuous-infusion fluorouracil for advanced colorectal cancer. *Annals of Oncology* 9:727-731. 1.998.

8. Douillard JY, Cunningham D, Roth et al.- Irinotecan combined with fluorouracil compared with fluorouracil alone as first-line treatment for metastatic colorectal cancer: a multicenter randomised trial. *Lancet* 335:1041-1047, 2000.
9. Saltz L, Cox J, Blanke C et al.- Irinotecan plus fluorouracil and leucovorin for metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med* 343:905-914, 2000.
10. De Gramont A, Figer A, Seymour M et al.- Leucovorin and fluorouracil with or without oxaliplatin as first line treatment in advanced colorectal cancer. *J Clin Oncol* 18:2938-2947, 2000.
11. Giachetti S, Perpoint B, Zidani R et al.- Phase III multicenter randomised trial of metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 18:136-147, 2000.
12. Giachetti S, Izthaki M, Gruia G et al.- Long-term survival of patients with unresectable covorin, oxaliplatin and surgery. *Ann Oncol* 10: 663-660, 1999.
13. Sharma S, Saltz L.- Oral chemotherapeutic agents for colorectal cancer.- *The Oncologist* 5:99-107, 2000

## **TRATAMIENTOS SUCESIVOS: RESULTADOS ACTUALES**

Andrés Cervantes. Profesor titular de Medicina. Servicio de Hematología y Oncología Médica. Hospital Clínico Universitario de Valencia

El tratamiento del cáncer colorrectal avanzado ha sufrido importantes cambios que de modo progresivo se han ido introduciendo en la práctica asistencial. El concepto clásico de quimioterapia de primera o segunda línea ha sido modificado por el criterio de emplear sucesivamente estrategias consecutivas en las que se integran desde la cirugía hasta las distintas combinaciones de fármacos que hoy sabemos activos. Un modelo interesante es el desarrollado por el grupo francés GERCOR, donde se estudia en un diseño de estudio aleatorizado la secuencia de tratamientos FOLF/IRI seguida de FOLFOX en caso de progresión frente a la secuencia FOLFOX seguida de FOLF/IRI. El objetivo fundamental del estudio es analizar diferencias en el tiempo a la progresión después de estas dos secuencias de fármacos. Los resultados finales de este ensayo muestran que ninguna de las secuencias es superior a la otra. En el momento actual es posible que la mayoría de los pacientes con cáncer colorrectal avanzado reciban los fármacos más activos en diversos momentos de su curso evo-lutivo. Es probable que en un futuro próximo la adición de anticuerpos monoclonales, productos antiangiogénicos o inhibidores de farnesiltransferasa a los tratamientos ya existentes pueda contribuir a prolongar de modo significativo la supervivencia de los pacientes con cáncer de colon avanzado.



## **TRATAMIENTO INDIVIDUALIZADO DEL PACIENTE CON CÁNCER COLORRECTAL A VANZADO**

Eduardo Díaz-Rubio Catedrático y Jefe Servicio de Oncología Médica Hospital Universitario San Carlos. Madrid.

El tratamiento del cáncer en el futuro próximo se debe basar en la utilización de agentes citotóxicos que sean más eficaces y mejor tolerados, además del desarrollo de fármacos citostáticos destinados al control de la división y proliferación celular. Su uso conjunto podrá deparar mejores resultados. Pero sobre todo el tratamiento deberá ser ajustado a cada paciente, ya que en el momento actual el beneficio se produce en un grupo reducido de pacientes. El tratamiento deberá ser dirigido y guiado gracias a un diagnóstico más preciso de los factores biológicos y moleculares.

Existe una gran heterogeneidad en lo que respecta a la respuesta individual, no solo en términos de eficacia terapéutica sino en la toxicidad de los esquemas terapéuticos. Además de los factores clínicos (tipo de enfermedad, interacción farmacológica y los factores individuales) hay diferencias en el metabolismo y en la distribución de los fármacos en personas distintas, y también existen factores genéticos (polimorfismo genético) en las dianas farmacológicas que influyen en la toxicidad y eficacia de los fármacos.

Se conoce con el nombre de Farmacogenómica a la aplicación de la tecnología genómica en el desarrollo de fármacos usando marcadores biológicos (DNA o RNA) para predecir la respuesta de un paciente de manera individualizada. La biopsia del tejido tumoral permitirá sin duda el análisis del comportamiento de las células tumorales en modelos animales, los análisis de estudio de mutaciones de genes, estudios patológicos más precisos de inmunohistoquímica y M/O y la individualización del tratamiento gracias al mejor conocimiento de los factores pronósticos y sobre todo de los factores predictivos de respuesta.

La Farmacogenética es un componente de la farmacogenómica que conlleva estudios del efecto de las drogas en la variación genética sobre la toxicidad, eficacia y metabolismo de fármacos. En el caso del cáncer colorrectal, diversos parámetros clínicos pueden apoyar la toma de decisiones, como son: la edad, el "performance status", la carga tumoral, el lugar de las metástasis o la función de ciertos órganos (hígado, riñón, médula). Pero además ciertos factores biológicos como la DPD (dihidropirimidin dehidrogenasa), la TS (timidilato sintetasa) y la TP (timidina fosforilasa) pueden ayudar a definir los pacientes predispuestos a una mayor toxicidad y a una menor posibilidad de respuesta. La era de la farmacogenética y de la farmacogenómica ha comenzado. La dihidropirimidina dehidrogenasa (DPD) es el

principal enzima del catabolismo de las pirimidinas, responsable de la degradación en 2-fluoro-beta-alanina más del 80% de los niveles administrados de 5-fluorouracilo. Los defectos moleculares del gen DPD producen alteraciones en la farmacogenética de 5-fluorouracilo. Los pacientes que presentan deficiencia de DPD tienen una vida media de 5-fluorouracilo mayor, y se traduce en mayor toxicidad del fármaco. Por otra parte, DPD además de tener un papel en el perfil tóxico de 5FU su expresión es determinante de la respuesta a 5- fluorouracilo de forma inversamente proporcional. La timidilato sintetasa es la enzima más importante de la ruta metabólica para la síntesis de novo del timidilato, que es un nucleótido necesario para la síntesis y el mantenimiento de la integridad del ADN. La expresión del gen TS se asocia al ciclo celular, de forma especial con alta celularidad en fase S. Los niveles altos de TS en los tejidos humanos se corresponde con un recambio celular aumentado, y se ha podido demostrar que es un factor pronóstico independiente desfavorable, del intervalo libre de progresión y supervivencia global de los pacientes con cáncer de colon con criterios de resecabilidad, y en mujeres con cáncer de mama en estadios iniciales. Ha sido comunicado el papel de la expresión de Timidilato Sintetasa, junto a p53, como predictores de respuestas clínicas y pronósticos más favorables en los pacientes con cáncer colorrectal tratados con 5-fluorouracilo.

La tecnología actual, incluyendo la cuantificación de la reacción en cadena de la polimerasa (Q-PCR) está permitiendo investigar la eficacia de 5-FU determinando los niveles de TS, DPD y timidina fosforilasa. Hay estudios que indican que los pacientes con niveles bajos de las tres enzimas tienen una mayor respuesta a la quimioterapia, mientras que en los niveles altos de una de estas enzimas predice una respuesta pobre a 5-FU. De esta forma, en un estudio reciente se ha demostrado la correlación de niveles de expresión enzimático, con tasa de respuesta y tasa de supervivencia de los enfermos tratados con 5-fluorouracilo. Un reciente estudio ha demostrado que los pacientes que tienen una DPD intratumoral baja tienen un 50% de posibilidades de responder al 5-FU, mientras que si se encuentra elevada la DPD el porcentaje de respuestas es casi nulo. Por el contrario, en los pacientes con niveles intratumorales bajos de DPD, TS, y TP responden al 5-FU en el 100% de los casos. Aún más interesante es la correlación con las curvas de supervivencia con resultados estadísticamente muy significativos.

Lo anterior demuestra la necesidad de llevar a cabo grandes estudios con la determinación de estas enzimas en el tejido tumoral y de la DPD en sangre. También el estudio de polimorfismos de la TS, de UGT1A1 y del gen XRCC1 pueden contribuir a la decisión del tipo de fármacos que deben ser utilizados en cada paciente.

## **ROLE OF CHRONOTHERAPY IN THE MEDICOSURGICAL MANAGEMENT OF COLORECTAL CANCER METASTASES**

Francis Lévi, Sylvie Giacchetti, Rachid Zidani Hôpital Paul Brousse and EORTC Chronotherapy Group. Villejuif (France)

Chronotherapy consists in the delivery of anticancer agents according to the circadian rhythms which are generated within each cell by interacting molecular loops involving at least 9 genes<sup>1</sup>. Circadian rhythms modulate the tolerability of 5-fluorouracil-leucovorin (5-FU-LV), oxaliplatin (I-OHP) and irinotecan in mice and in cancer patients. Chronomodulated chemotherapy delivery is performed with programmable multichannel pumps, so that high dose multidrug schedules can be safely administered without hospitalization. Chronotherapy with 5-FU-LV-I-OHP represents one of the best tolerated and most effective treatment modalities available against metastatic colorectal cancer. In multicenter trials, objective response rate has ranged between 50 and 66%, median survival between 17 and 21 months and 3-year survival rate between 15 and 30%. The high antitumor efficacy of this treatment modality has led us to offer surgical resection of previously unresectable liver and/or lung metastases after response to chemotherapy since the very early stage of chronotherapy development, now allowing us to observe 10-year disease-free survivors<sup>2</sup>. Of 389 patients registered in a clinical trial of chronotherapy at Paul Brousse hospital, 151 had liver-only disease which was considered as unresectable by a medicosurgical team. Following chronotherapy, 77 underwent surgery of metastases. The median survival was 24 months for the 151 patients with liver-only disease (ie: twice as long as that reported for conventional chemotherapy in a recent metaanalysis), 15 months for the 74 non-operated patients, 48 months for the 77 operated patients and not reached at 5 years for the 58 patients with macroscopically complete resection<sup>3</sup>. The multicenter applicability of this new « neoadjuvant » management of unresectable colorectal metastases was analysed in three european multicenter trials involving a total of 478 patients with metastatic disease involving more than one organ for 50% of the patients<sup>4-6</sup>. The trials compared constant rate vs chronomodulated infusion of 5-FU-LV-I-OHP<sup>4-5</sup> or chronomodulated 5-FU-LV with or without I-OHP<sup>6</sup>. A complete surgical resection of metastases was achieved in 3-4 times as many patients on chronotherapy as compared to constant rate infusion in first line chemotherapy (17-24% vs 6%). Cross-over allowed complete surgical resection in second line for an additional 5-7% of the patients on prior constant rate infusion or I-OHP-free chronotherapy. This novel medicosurgical management of patients with colorectal cancer metastases produces significant long term survival and has

curative potential in some patients. These results were optimized by the administration of 5-FU-LV-I-OHP chronotherapy as first line chemotherapy, as a result of the better activity and tolerability of this modality, allowing for prolonged effective treatment without hospitalization.

## REFERENCES

1. Lowrey P.L., Takahashi J.S.: Genetics of the mammalian circadian system: photic entrainment, circadian pacemaker mechanisms and posttranslational regulation. *Ann. Rev. Genetics* 2000, 34: 533-562.
2. Lévi F.: Cancer chronotherapy. *Lancet Oncology*, 2001, 2: 307-315.
3. Giacchetti S., Itzhaki M., Gruia G. et al.: Long term survival of patients with unresectable colorectal liver metastases following infusional chemotherapy with 5-fluorouracil, folinic acid, oxaliplatin and surgery. *Ann. Oncol.*, 1999, 10: 1-7.
4. Lévi F., Zidani R., Vannetzel J.M. et al.: Chronomodulated versus fixed infusion rate delivery of ambulatory chemotherapy with oxaliplatin, 5-fluorouracil and folinic acid in patients with colorectal cancer metastases. A randomized multiinstitutional trial. *J. Natl. Cancer Inst.*, 1994, 86: 1608-1617.
5. Lévi F., Zidani R., Misset J.L. for the International Organization for Cancer Chronotherapy: Randomized multicentre trial of chronotherapy with oxaliplatin, fluorouracil, and folinic acid in metastatic colorectal cancer. *Lancet*, 1997, 350: 681-686.
6. Giacchetti S., Perpoint B., Zidani R. et al. for the International Organization of Cancer: Phase III multicenter randomized trial of oxaliplatin added to chronomodulated fluorouracil – leucovorin as first line treatment of metastatic colorectal cancer. *J. Clin. Oncol.*, 2000, 18 (1): 136-147.

## **TRATAMIENTO MÉDICO DEL CÁNCER DE COLON ESTADIOS D. NUEVAS ORIENTACIONES: SITUACIÓN ACTUAL**

Dr. José María Tabernero Servicio de Oncología Médica. Hospital Vall d'Hebron. Barcelona

Hasta la actualidad, los fármacos citostáticos desarrollados en el tratamiento de las neoplasias malignas, se han obtenido mediante un proceso de selección inicial basado en el screening *sobre líneas celulares*. En el *cáncer colorrectal* este proceso de selección ha conllevado al desarrollo de fármacos extraordinariamente activos. En los últimos años, al 5-fluorouracilo se han añadido fármacos como el oxaliplatino y el irinotecán, los cuales han cambiado las estrategias terapéuticas en el cáncer colorrectal. Los avances en el campo de la biología molecular y de la inmunología han permitido una mayor sofisticación en el conocimiento de la regulación del crecimiento de las células neoplásicas, la respuesta del huésped al cáncer y la interacción de las células neoplásicas con su microambiente. Cada uno de estos procesos es una diana potencial para el desarrollo de tratamientos antineoplásicos selectivos. En la actualidad existen múltiples ensayos que están evaluando la eficacia de estos tratamientos selectivos en el cáncer colorrectal avanzado. Algunos de estos productos tienen actividad más citostática que citotóxica lo que obliga a que se establezcan nuevos paradigmas de eficacia en los ensayos clínicos.

### **REGULACIÓN DEL CRECIMIENTO CELULAR**

La transformación de una célula epitelial colónica normal requiere una serie de mutaciones. Estas mutaciones producen un fenotipo de crecimiento celular incontrolado. En términos generales, el crecimiento de una célula neoplásica requiere que una señal producida por un receptor de la superficie celular sea transmitida al núcleo a través de las vías de transducción de la señal. La interrupción de estas vías aberrantes es una de las dianas más estudiadas en los últimos años. La vía de crecimiento celular de los tumores humanos más estudiada es la vía del oncogén ras. El gen ras da lugar a la producción de la proteína p21ras que está involucrada en la transducción de la señal. Las mutaciones en el gen ras, presentes en hasta el 50% de los tumores colorrectales, producen una activación constitutiva de las señales promotoras del crecimiento celular. Para el normal funcionamiento de la proteína p21ras ésta requiere una serie de modificaciones postraslacionales. Una de estas modificaciones es catalizada por la enzima farnesiltransferasa. Los inhibidores de la farnesil-transferasa constituyen uno de los grupos de agentes más desarrollados. En la actualidad algunos de estos

agentes están siendo evaluados en estudios fases II y III en cáncer colorrectal. Otra diana terapéutica en la regulación celular es la activación de receptores celulares y las cinasas dependientes de dichos receptores celulares. El *epidermal growth factor* receptor (EGFR) está sobreexpresado en el 75% de los tumores colorrectales. El anticuerpo cetuximab (C-225) es activo en tumores colorrectales. Su actividad ha sido evaluada en estudios fase II, y en la actualidad está siendo evaluada en estudios fase III. La tirosincinasa dependiente del EGFR es también una diana terapéutica en la regulación celular. El fármaco Iressa ® (ZD1839) es un inhibidor de la tirosincinasa dependiente del EGFR, el cual ha demostrado actividad en pacientes con cáncer colorrectal en el contexto de estudios fase I. Otra de las dianas relacionadas con la regulación del crecimiento celular en las células de cáncer colorrectal es el gen supresor tumoral *p53*. El gen *p53* codifica a una proteína que promueve la apoptosis en las células que han sufrido alguna alteración genética. Las mutaciones del gen *p53*, observadas en el 75% de los tumores colorrectales, condicionan la producción de proteínas *p53* anómalas, las cuales son incapaces de condicionar la apoptosis de las células dañadas. Se han generado adenovirus como vectores del gen *p53* normal los cuáles son capaces de infectar las células neoplásicas alteradas. En la actualidad varios estudios están evaluando la eficacia de esta terapia génica.

#### *RESPUESTA DEL HUÉSPED AL CÁNCER*

El desarrollo de un cáncer requiere una tolerancia inmune. En los últimos años se han desarrollado múltiples estrategias para corregir esta tolerancia. Los estudios con vacunas y anticuerpos se han desarrollado siempre en situaciones con mínima enfermedad, tales como la adyuvancia tras cirugía radical. Tres estudios fase III han evaluado la eficacia de vacunas con homogeneizados de células tumorales autólogas tras cirugía radical en cáncer colorrectal. En los tres estudios se observa un beneficio, aunque no siempre significativo, en los pacientes tratados con vacunas. En cuanto a los anticuerpos, los estudios iniciales en adyuvancia con el anticuerpo 17-1A demostraron un beneficio en la supervivencia al ser administrados tras cirugía radical colorrectal. Estudios más actuales no han conseguido demostrar este beneficio con respecto a la quimioterapia convencional. En la actualidad existen estudios con otros anticuerpos, entre los que destacan el anticuerpo antidiotipo murino (CeaVac) y el anticuerpo huA33, habiendo demostrado eficacia en cáncer colorrectal.

#### MICROAMBIENTE TUMORAL

Desde hace varias décadas se conoce que el microambiente es imprescindible para el crecimiento de las células malignas; sin embargo, sólo durante los últimos años ha prestado importancia a este microambiente como diana antitumoral. Un proceso fundamental para el crecimiento tumoral es la angiogénesis. Este proceso engloba varios pasos: expresión de factores de crecimiento endotelial (*basic fibroblast growth factor*, vascular endothelial growth factor (VEGF) y transforming growth factor), activación de los receptores de crecimiento endotelial, transducción de la señal y activación de enzimas degradantes de la matriz extracelular como las metaloproteinasas. En la actualidad existen numerosos agentes antiangiogénicos que se están evaluando en el tratamiento antineoplásico. Con respecto al cáncer colorrectal los más evaluados son el anticuerpo monoclonal anti-VEGF y el SU5416, inhibidor de la tirosinasa del receptor Flk-1 tras ser activado por el VEGF. Estos dos compuestos están siendo evaluados en estudios fase III. En conclusión, existen en la actualidad un número muy importante de nuevos fármacos, diferentes a los citotóxicos convencionales, dirigidos a dianas específicas de las células neoplásicas o de su microambiente. Estos fármacos están siendo evaluados solos o en combinación con agentes tóxicos convencionales con el objetivo de definir el papel que tienen en la estrategia terapéutica del cáncer colorrectal.

## **CONTROVERSIAS EN EL SEGUIMIENTO DEL CARCINOMA COLORRECTAL**

**Manuel Cobo Dols**

Sección de Oncología Médica. Hospital Regional Universitario Carlos Haya Málaga

Se entiende que el objetivo principal del seguimiento en el carcinoma colorrectal (CCR) debe de ser la detección precoz de la recidiva para aplicar el tratamiento adecuado que permita la curación del paciente. En el CCR sabemos que la mayoría de las recidivas ocurren en los 2-3 primeros años y la cirugía sigue siendo la única opción curativa pero no está claro que el diagnóstico más precoz de ésta tenga un impacto real en la supervivencia<sup>1</sup>. Es notoria la heterogeneidad y falta de consenso en la práctica habitual del seguimiento, así como las diversas líneas de actuación recomendadas de grupos destacados para ello<sup>2-5</sup>. Las preguntas que parecen más relevantes en el seguimiento de los pacientes con CCR serían: 1. ¿Es beneficioso? 2. En caso afirmativo, ¿qué pruebas diagnósticas y con qué frecuencia? Probablemente podríamos decir que sería beneficioso si tuviera un impacto en la supervivencia de los pacientes. En este sentido hay 6 estudios al azar y 2 metaanálisis que incluyen estudios de cohortes simples, cohortes comparativas y alguno de los estudios al azar. Bruinvels y cols.<sup>6</sup> analizaron 7 estudios de cohortes con un total de 3.283 pacientes en los que se comparaban programas de seguimiento intensivo frente a mínimo o ningún seguimiento. Encontró que si solo se tenían en cuenta los estudios que incluían el CEA en su programa, el beneficio era significativo. Rosen y cols.<sup>7</sup>, analizaron 14 estudios de cohortes simples y por otro lado 5 estudios de dos brazos (2 al azar y 3 de cohortes comparativas), encontrando en ambos casos un beneficio estadísticamente significativo en supervivencia para los pacientes que seguían programas de seguimiento intensivo frente a seguimiento estándar o no seguimiento. De los 6 estudios al azar, 5 de ellos tienen sus datos publicados<sup>8-12</sup>. Excepto el de Pietra y cols.<sup>11</sup>, ninguno muestra una diferencia significativa en supervivencia a 5 años cuando se comparan los pacientes sometidos a seguimiento intensivo frente a seguimiento estándar. Hay que tener en cuenta la heterogeneidad en las características de los pacientes, estadios incluidos (algunos de ellos incluían estadios A), y los programas de seguimiento empleados. Renehan<sup>13</sup> publicó un metaanálisis de estos estudios aleatorios y concluía que había una reducción del riesgo de muerte en un 21% en el grupo de seguimiento intensivo (p. 0,04) Otro aspecto que es necesario considerar en el seguimiento se refiere al impacto del mismo en la calidad de vida. Varios estudios no detectan un deterioro de la misma en los pacientes en programas de seguimiento y, en general, son partidarios de hacerlo, siempre que se obtienen pruebas agresivas



innecesarias<sup>14</sup>. Respecto al coste-beneficio, hay varios estudios que analizan los costes generados por programas de seguimiento concretos, aunque es Virgo<sup>15</sup> quien analiza en conjunto el coste de 11 patrones de seguimiento, detectando gastos muy variables (561- 18.492 dólares). Respecto a la segunda cuestión, es decir, qué pruebas diagnósticas y con qué frecuencia habría que utilizarlas, analizamos a continuación cada uno de las posibilidades a utilizar por separado. El CEA es una glicoproteína de membrana que actúa en la adhesión intercelular. En el 70-80% de los tumores de colon puede estar elevado variando según el estadio y volviendo a la normalidad 3-4 semanas después de la resección del tumor. Se puede elevar también en otros tumores, enfermedades intestinales no malignas, en fumadores y bebedores, así como en patología hepática, renal, y en el seno de la quimioterapia. El CEA es probablemente la prueba más utilizada en el seguimiento por considerarse su elevación un signo precoz de recurrencia<sup>16,17</sup>. La sensibilidad para enfermedad recurrente es de un 70-80%<sup>18</sup> y suele detectarla entre 4,5 y 7 meses antes que el diagnóstico por otras técnicas<sup>1</sup>. Goldberg y cols.<sup>19</sup> estudiaron una cohorte de 1.247 pacientes con CCR sometidos a un programa de seguimiento. Sólo 28 pacientes (4%) fueron supervivientes a 5 años y el CEA detectó precozmente un 38%, la endoscopia/radiología un 33% y los síntomas un 28%. Esto concuerda con los datos encontrados por otros autores<sup>20</sup>, en los que de 1-2% de pacientes pueden ser curados quirúrgicamente de su recurrencia detectada por CEA. Sólo hay un estudio aleatorio cuyos datos han sido comunicados por Northober<sup>21</sup>, en el que aquellos pacientes que elevaban CEA en el seguimiento se aleatorizaban a información al clínico para hacer estudios de búsqueda de recidiva, frente a no información, no encontrando diferencias significativas en supervivencia. En resumen, la recomendación de un panel de expertos de la Sociedad Americana de Oncología Médica (ASCO) tomando como base los datos disponibles fue la de determinación del CEA cada 2-3 meses durante los 2 primeros años posquirugía, y posteriormente a juicio del clínico (evidencia grado II)<sup>22</sup>. Estos datos no han sufrido ninguna modificación en la actualización publicada en el 2000. La justificación de esta decisión son las siguientes

- 1) La elevación del CEA detecta enfermedad metastásica resecable antes que no hacerlo.
- 2) La resección de las metástasis hepáticas solitarias permiten una supervivencia a 5 años del 50%.
- 3) Cualquier beneficio del screening con el CEA requiere una monitorización cada 2-3 meses.
- 4) Un ensayo aleatorizado para mostrar beneficio en supervivencia, requeriría muchos años con muchos miles de pacientes y mala aceptación en EE.UU.
- 5) La práctica estándar en la mayoría de las regiones en EE.UU. es monitorizar periódicamente los niveles de CEA. Frente a esta decisión por parte de ASCO, otros autores, en revisiones sistemáticas, concluyen que el beneficio

en supervivencia de monitorizar con CEA no está demostrado y que no se debe recomendar a pacientes con estadios "A" de Dukes ni a pacientes no susceptibles de cirugía<sup>1</sup>, y que además tiene un bajo beneficio a nivel coste-eficacia<sup>23</sup>. La recurrencia en la anastomosis puede acontecer en un 10-15% de los casos y la colonoscopia puede detectar un 6% de los tumores metacrónicos y hasta un 11% de patología colónica sincrónica, incluyendo pólipos, en el primer año postcirugía. En general, los estudios no detectan un aumento en la supervivencia por detección precoz de recurrencias locales, y según el estudio de Winawer y cols.<sup>24</sup> se recomienda una colonoscopia en el primer año tras la cirugía y posteriormente cada 2-3 años (nivel evidencia grado I) 1, 22 . Respecto a otras pruebas diagnósticas como la TAC, la sensibilidad para la detección de metástasis hepáticas y recurrencia local varía entre un 68-91% y 69-88% respectivamente y su objetivo es detectar el 30% de las recidivas que el CEA puede no detectar. En el estudio randomizado de Schoemaker y cols.<sup>12</sup> sólo 1/167 pacientes intervenidos por recurrencia detectada por TAC sigue vivo a 5 años y Goldberg y cols.<sup>19</sup> detectan una proporción similar. En general, los autores concluyen que no hay evidencia para recomendar realización de pruebas radiológicas en el seguimiento del cáncer colorrectal (nivel evidencia grado II) 1, 22 , y Smith y Bear postulan que su coste no es socialmente factible<sup>25</sup>. En contraposición, hay otros autores que cuestionan si estos resultados son clínicamente asumibles, y a falta de un estudio randomizado que evalúe exclusivamente el valor de estas pruebas radiológicas, se debería informar a los pacientes sobre esta posibilidad. Además Eckardt<sup>26</sup> critica que los resultados de estos estudios podrían ser distintos con mayor número de pacientes y mejor seleccionados. Compara económicamente varios programas de seguimiento y concluye que en Alemania el costo es 4-8 veces menor que en EE.UU., y que la ecografía abdominal, sin ser claramente inferior al TAC en detectar metástasis hepáticas, es mucho más barata. Como conclusiones podemos decir que: 1) Hay una tendencia al beneficio en supervivencia con el seguimiento. 2) Los pacientes estadio "A" de Dukes y aquellos no susceptibles de cirugía no deberían ser candidatos para seguimiento. 3) Se recomienda hacer colonoscopia en el primer año tras la cirugía y posteriormente cada 3-5 años. 4) No está claro el beneficio del CEA, aunque en nuestro medio es poco costoso, y se puede asumir la recomendación de ASCO. 5) No hay evidencia para recomendar pruebas radiológicas, aunque a falta de un estudio al azar con resultados claros, puede dejarse a criterio médico el realizar una ecografía abdominal cada 6-12 meses. 6) Ante esta situación y con vistas al futuro próximo son necesarios estudios prospectivos bien diseñados para evaluar el beneficio del seguimiento y qué pruebas y con qué frecuencia son necesarias. El valor de otras pruebas como la tomografía por emisión de positrones (PET), la aplicación de la

biología molecular y nuevos marcadores está por determinar. La PET tiene una sensibilidad para detectar recurrencias o metástasis del 87-98% y 68- 90% respectivamente. No hay aún estudios que avalen la posibilidad de monitorizar a estos pacientes con esta técnica. En cuanto a su utilización en pacientes con elevación del CEA sin evidencia de enfermedad por otros métodos, es una posibilidad más clara por su alta sensibilidad, aunque tampoco hay estudios comparativos a este respecto.

#### *REFERENCIAS*

1. Berman JM. Surveillance after colorectal cancer resection. *Lancet* 2000;355:395-399.
2. Richert KE. Heterogeneity of cancer surveillance practices among medical oncologist in Washington and Oregon. *Cancer* 1995;75:2605-12. 1
3. Mella J, Datta SN, Biffin A, Radcliffe AG, Steele RJ, Stamatakis JD. Surgeons follow-up practice after resection of colon cancer. *Ann R Coll Surg Engl* 1997;79(3):206-9. 1
4. Engstrom PF. NCCN colorectal cancer practice guidelines. *Oncology* 1997;10:140-175. 1
5. Fleisher DE, Goldberg SB, Browning TH. Detection and surveillance of colorectal cancer. *JAMA* 1989;261:580-585. 1
6. Bruinvels DJ, Stiggelbout AM, Kievit J, van Houwelingen HC, Habberma DF, Crnelis JH Follow-up of patients with colorectal cancer. A meta-analysis. *Annals of Surgery* 1994;219(2):174-182. 1
7. Rosen M, Chan L, Reart RW, Vukasin P, Anthone G. Follow-up of colorectal cancer: A meta-analysis. *Dis Colon Rectum* 1998;41:1116-1126. 1
8. Makela J, Laitenen S, Kairiluoma M. Five years follow-up after colorectal cancer. *Arch Surg* 1996;130:1062-67. 1
9. Ohlsson B, Breland U, Ekberg h, Graffner H, tranberg F. Follow-up after curative surgery for colorectal carcinoma. Randomised compairison with no follow-up. *Dis Colon Rectum* 1995;38:219-26.
10. Kjeldsen BJ, Kronborg O, Fenguer C, Jorgensen OD. A prospective randomized study of follow-up after radical surgery for colorectal cancer. *Br J Surg* 1997;84(5):666-9.

11. Pietra N, Sarli L, Costi R, Ouchemi C, Grattarola M, Peracchia A. Role of follow-up in management of local recurrences of colorectal cancer, a prospective randomized study. *Dis Colon Rectum* 1998;41:1127-33.
12. Schoemaker D, Black R, Giles L, Toouli J. Yearly colonoscopy, liver CT, and chest radiography do not influence 5-years survival of colorectal cancer patient. *Gastroenterology* 1998;114:7-14.
13. Renehan AG. Surveillance after colorectal resection. *Lancet* 2000;355(25):1095-96.
14. Stiggelbout AM, de Haes JC, Vree R. Follow-up of colorectal cancer patients: quality of life and attitudes towards follow-up *Br J Cancer* 1997;75(6):914-20.
15. Virgo KS, Vernava AM, Long WE, Mc Kirgan LW, Johnson FE. Cost of patient follow-up after potentially curative colorectal cancer treatment. *JAMA* 1995;273:1837-41.
16. Fletcher RH. Carcinoembryonic antigen. *Annals of Internal Medicine* 1986;104:66-73.
17. McDonald JS. Carcinoembryonic antigen screening: Pros and cons. *Sem Oncol* 1999;26(5):556-560.
18. American Society of Clinical Oncology: Clinical practice for the use of tumor markers in breast and colorectal cancer . *J Clin Oncol* 1996; 14:2843-2877.
19. Goldberg RM, Fleming TR, Tangen CM. Surgery for recurrent colon cancer strategies for identifying resectable recurrence and success rates after resection. *ECOG, NCCTG, SWOG. Ann Int Med* 1998; 129: 27-35.
20. Nelson RL. Postoperative evaluation of patients with colorectal cancer. *Sem Oncol* 1995;22:488.
21. Northover J. Clinical management of colorectal cancer. *AERO, Cannes, Francia., Junio* 1998.
22. Recommended colorectal cancer surveillance guidelines by the ASCO. *J Clin Oncol* 1999;17:1312-1321.
23. Kievit J, Van de Velde CJH. Utility and cost of carcinoembryonic antigen monitoring in colon cancer follow -up evaluation: a Markov analysis. *Cancer* 1990;65:2580-87.

24. Winawer SJ, Zauber AG, O'Brien MJ, Ho MN, Gottlieb L, Sternberg SS, Waye JD, Bond J, Shapiro M. Randomized comparison of surveillance intervals after colonoscopic removal after newly diagnosed adenomatous polyps. The National Polyp Study Workgroup. *N Engl J Med* 1993;328:901-906.

25. Smith TJ, Bear HD. Standard follow-up of colorectal cancer patients: finally we can make practice guidelines based on evidence. *Gastroenterology* 1998;114:221-213.

26. Eckardt VF. Surveillance after colorectal cancer: the final word?. *Gastroenterology* 1998;115:248-249.

# CASOS CLINICOS

## **TUMORES GERMINALES PRIMITIVOS DEL SISTEMA NERVIOSO CENTRAL: ACTUALIZACIÓN Y PRESENTACIÓN DE UN CASO.**

José Antonio Contreras Ibáñez<sup>1</sup>, Francisco Brun Romero<sup>2</sup>, Carmen Ramos García-Nieto<sup>2</sup>, José Manuel Baena Cañada<sup>1</sup>  
Servicios de Oncología Médica (1) y Medicina Interna (2). Hospital Universitario "Puerta del Mar". Cádiz.

**Correspondencia:** José Antonio Contreras Ibáñez. Servicio de Oncología Médica, Hospital Universitario Puerta del Mar. Avda. Ana de Viya, 21; 11009 Cádiz; Telf. : 956-002949.

e-mail: [joseacontreras@supercable.es](mailto:joseacontreras@supercable.es)

### **RESUMEN**

Los tumores germinales primitivos del sistema nervioso central representan entre el 1-3% de los tumores cerebrales primarios y afectan a niños y adultos jóvenes. Sus localizaciones más frecuentes son la glándula pineal y la región supraselar. El germinoma es el tipo histológico más frecuente y el de mejor pronóstico. Los no germinomas constituyen un grupo heterogéneo, son más agresivos y responden peor a los tratamientos. El diagnóstico requiere la colaboración entre distintos especialistas y en los últimos años se están modificando las pautas terapéuticas que hasta ahora se habían considerado estándares, con mejora tanto en las tasas de respuesta como en, lo que es más importante, la supervivencia.

### **Introducción**

Los tumores germinales primitivos del sistema nervioso central (SNC) constituyen entidades de gran rareza, representando entre el 1-3% de los tumores cerebrales primarios<sup>1</sup>. Su pico de incidencia se sitúa en la segunda década de la vida, diagnosticándose el 68% entre los diez y veinte años, siendo excepcionales por encima de ésta edad<sup>2</sup>. Desde el punto de vista embriológico, derivan de células germinales pluripotenciales que durante éste período migran de forma anómala, localizándose, por lo general, en la línea media<sup>3-5</sup> y fundamentalmente en glándula pineal (48%) y región supraselar (37%); a veces aparecen tumores sincronos en ambas localizaciones<sup>6</sup>, aunque no es ni mucho menos lo habitual (6%). Histológicamente, en nada se diferencian de los tumores germinales de otras localizaciones y, como ellos, se agrupan en dos grandes categorías: germinomas (65%) y no germinomas (35%); éste último grupo presenta subtipos entre los que se

incluyen teratomas (18%), tumores del seno endodérmico (7%), carcinomas embrionarios (5%) y coriocarcinomas (5%)<sup>4</sup>.

La sintomatología depende, sobre todo, de la localización tumoral<sup>7</sup> y así puede producirse un síndrome de hipertensión intracraneal (SHI) en la obstrucción del III ventrículo o del acueducto de Silvio, alteraciones endocrinológicas como diabetes insípida y síndrome de Parinaud cuando la compresión afecta a los tubérculos cuadrigéminos.

El diagnóstico de los tumores germinales del SNC se basa en la combinación de sospecha clínica, pruebas de imagen, marcadores tumorales en suero y líquido cefalorraquídeo (LCR) y confirmación histológica por biopsia. Asimismo, nuevas técnicas genéticas y moleculares van siendo incorporadas a éste arsenal clarificando algunos casos de difícil diagnóstico<sup>8</sup>.

Entre las técnicas de imagen, la tomografía axial computerizada (TAC) y la resonancia nuclear magnética (RNM) son las más utilizadas. Es de elección la RNM ya que ofrece mejores detalles en la anatomía, mayor resolución y visión en distintos planos y aunque, como la TAC, no diferencia con claridad las distintas variedades histológicas sí que puede orientarnos ya que la señal de los germinomas es isodensa con el parénquima normal mientras que los no germinomas dan aumento de señal tanto en T1 como en T2<sup>9</sup>.

Es obligada la determinación de marcadores tumorales en suero y LCR, pudiendo estar elevados hasta en un 45% de casos y con correlación entre ambas determinaciones en más del 60%<sup>10</sup>. La detección de alfafetoproteína ( $\alpha$ -FP) y de la fracción  $\beta$  de la gonadotropina coriónica humana ( $\beta$ -HCG) están muy en relación con los no germinomas mientras que en el germinoma puro nunca se encuentra  $\alpha$ -FP y sólo en ocasiones la  $\beta$ -HCG<sup>11</sup>. La fosfatasa alcalina placentaria (PLAP) también se ha relacionado con el germinoma<sup>12</sup> (Tabla I). Desafortunadamente, el valor diagnóstico de los marcadores es limitado ya que no todos los tumores de células germinales los secretan y porque hasta un 40% son de histología mixta. El principal valor de los mismos es de cara a la valoración de la respuesta al tratamiento y en la detección precoz de la recidiva<sup>13</sup>. La citología del LCR es de gran importancia para evaluar a los pacientes con sospecha de padecer esta enfermedad y puede facilitar el diagnóstico de los casos con invasión leptomenígea<sup>13</sup>.

<b>HISTOLOGIA</b>	<b>PLAP</b>	<b><math>\alpha</math>-FP</b>	<b><math>\beta</math>-HCG</b>	<b>CEA</b>
Germinoma	+	-	+/-	-
C. embrionario	+/-	+++	+++	-
Seno endodérmico	+/-	+++	-	-
Coriocarcinoma	+/-	-	+++	-
Teratoma inmaduro	+/-	+/-	+/-	+
Teratoma maduro	+/-	-	-	+

Fig 1 MARCADORES TUMORALES EN TUMORES GERMINALES

En cuanto al diagnóstico histológico, la biopsia estereotáxica es, actualmente, el método de elección ya que puede proporcionar muestras de entre 1- 3 milímetros con una morbilidad inferior al 0.5%, asegurando así el diagnóstico y permitiendo ofrecer el tratamiento más oportuno. El estudio del Royal Marsden Hospital mostró que sólo el 61% de lesiones sospechosas de tumor germinal del SNC según las pruebas de imagen lo eran realmente<sup>14</sup>. En este contexto puede hacerse alguna salvedad en aquellos casos en los que no se ha obtenido material suficiente pero existe aumento de  $\alpha$ -FP y  $\beta$ -HCG en suero y/o LCR, pudiéndose asumir razonablemente la presencia de un tumor no germinoma<sup>15</sup>.

Desde el punto de vista terapéutico, la **Cirugía** se restringe, actualmente, a la biopsia diagnóstica y a las técnicas de derivación para disminuir los síntomas provocados por la hidrocefalia obstructiva. La cirugía de exéresis se limita a los raros casos de masas residuales tras el tratamiento quimiorradioterápico siempre y cuando los marcadores tumorales se hayan negativizado<sup>4,10,16</sup>. La **Radioterapia** (RT) ha sido durante años la principal medida terapéutica en éstos tumores. El germinoma es el subtipo más radiosensible, mostrando una rápida regresión y SPV a 5 años del 70-100% mientras que los no germinomas responden mucho peor a RT y muestran supervivencias prolongadas sólo en el 25% de los casos<sup>16,17</sup>.

La tendencia general es irradiar el cerebro completo (30Gy) más una sobreimpresión en el lecho tumoral hasta llegar a una dosis total de entre 40-60 Gy<sup>18,19</sup>. No obstante, ésta modalidad terapéutica puede producir secuelas neurológicas tales como deterioro intelectual, retraso en el crecimiento, alteraciones endocrinológicas y un mayor riesgo para desarrollar segundas neoplasias<sup>20,21</sup>. Aunque existen controversias acerca del uso de la RT espinal profiláctica, es conocido que la diseminación leptomenígea puede ocurrir hasta en un 6-9% de germinomas y en una proporción aún mayor de no germinomas por lo que su aplicación podría disminuir el riesgo; aun así, la opinión más generalizada es la de abstenerse (toxicidad medular) cuando el paciente esté



asintomático, las pruebas iconográficas sean normales y la citología del LCR negativa<sup>17,19,22</sup>

En base al éxito conseguido en tumores germinales de otras localizaciones con esquemas de **Quimioterapia** (QT) conteniendo platino se empezaron a utilizar pautas similares para el tratamiento de los tumores germinales del SNC<sup>23-25</sup>. En los germinomas la tasa de respuestas completas es muy alta, tanto si se utiliza antes de la RT como en las recidivas<sup>26</sup>. También se utiliza la QT en combinación con la RT para disminuir las dosis de ésta y sin comprometer ni la tasa de respuestas ni la SPV<sup>27,28</sup> que oscila entre el 75-100% de los casos. En los no germinomas, la RT sola consigue SPV a 5 años en torno al 25% o incluso inferiores por lo que para mejorar estos resultados se emplean tratamientos combinados de QT y RT con pautas similares a las utilizadas en los tumores no seminomatosos de otras localizaciones consiguiéndose así SPV entre el 60-74% a los cuatro años<sup>6,29</sup>.

En conclusión, los resultados obtenidos en estudios recientes aportan nueva luz para el manejo de estos tumores. El uso de la QT ha permitido disminuir las dosis de RT en el germinoma y mejorar de forma sustancial los resultados en los no germinomas. A pesar de todo son necesarios nuevos ensayos con número suficiente de pacientes para poder definir con más precisión los esquemas terapéuticos actuales, así como la posibilidad de incorporar nuevas estrategias para estos pacientes que si bien no son muchos en número merecen todos nuestros esfuerzos.

## **CASO CLÍNICO**

Varón de 24 años de edad sin antecedentes personales de interés que 14 meses antes del último ingreso comienza con alteraciones visuales siendo remitido a su hospital de referencia. Le fue solicitada RNM craneal que mostró una tumoración en región pineal por lo que se derivó a otro Centro para valoración de radiocirugía. No se realizó dicha técnica y se aconsejó biopsia diagnóstica previa. De nuevo en el hospital de referencia, no se practicó la misma y se optó por un seguimiento estrecho. En Junio de 1998, se añadió cefalea que junto con la persistencia de las alteraciones visuales con edema de papila bilateral, condujo a la realización de nueva RNM que mostró lesión en región pineal hipointensa en T1 e hiperintensa en T2 con captación de gadolinio, también existían captaciones alrededor del tercer ventrículo, cisterna óptico quiasmática y alrededor de los terceros pares junto con una gran hidrocefalia obstructiva. Se procedió a la realización de shunt ventrículo-atrinal y se extrajo LCR

para citología y determinación de marcadores tumorales mostrando la  $\beta$ -HCG un valor de 600 mUI/ml (en suero fue 0). La citología del LCR fue negativa para malignidad.

Fuimos consultados el 7-7- 98, encontrándonos con un hombre joven cuya exploración física aparte de diplopía a la posición extrema de la mirada (testes incluidos) fue normal; también fueron normales la analítica general, ecografía testicular, radiografía de tórax, TAC torácico y abdominopélvico. La  $\alpha$ -fetoproteína fue de 8.26 ng/ml (normal hasta 15 ng/ml) y la  $\beta$ -HCG de 528 mUI/ml. Asumimos, que el paciente era portador de un tumor de estirpe germinal extragonadal, de localización en región pineal y de estirpe no germinoma. Tras obtener su consentimiento informado, iniciamos poliquimioterapia según esquema BOMP-EPI el 13-7-98. Tras el primer ciclo la cifra de  $\alpha$  -fetoproteína era de 18.5 ng/ml y la de  $\beta$ -HCG había descendido a 40 mUI/ml; presentó mucositis oral grado 2 y neutropenia febril que requirió ingreso y las medidas habituales según protocolo. Tras el segundo ciclo, las cifras de marcadores fueron de 7.6 ng/ml para  $\alpha$  -fetoproteína y 2.3 mUI/ml, para  $\beta$ -HCG y tanto la analítica general como la Rx de tórax fueron normales. En la RNM craneal (8-10-98) se manifestaba: se continúa viendo una lesión en área pineal, hipointensa en T1 e hiperintensa en T2; tras la administración de gadolinio no existen captaciones ni en dicha zona ni alrededor del tercer ventrículo, cisterna óptico quiasmática ni alrededor de los terceros pares y no se observan signos de hidrocefalia, todo ello compatible con una clara respuesta al tratamiento. Después del cuarto ciclo la  $\alpha$ -fetoproteína era de 18.9 ng/ml y la de  $\beta$ -HCG de 0.1 mUI/ml. Valorado para radioterapia se le administró sobre volumen tumoral 50 Gy desde el 25-01-99 al 4-03-99. A finales de Marzo 99, refirió por vez primera que al poco tiempo de iniciar la radioterapia notó que no tenía erecciones ni eyaculaba y que seguía con diplopía en posiciones extremas de la mirada.. Se solicitó un nuevo estudio de extensión: presentaba un colesterol total de 325 mg/dl y triglicéridos de 426 mg/dl con  $\alpha$ -fetoproteína de 10.6 ng/ml y  $\beta$ -HCG de 0 mUI/ml. En la RNM existía una zona en región pineal hipointensa en T1 e hiperintensa en T2 que no captaba tras la administración de gadolinio y la válvula era normofuncionante. Fue remitido al Servicio de Endocrinología y diagnosticado de hipopituitarismo postradioterapia, para el que sigue tratamiento específico. Los marcadores tumorales fueron normales y la RNM craneal fue informada como “ sin cambios en relación al último control y sin existir signos de restos o recidiva del proceso. En Mayo 00 había recuperado las funciones endocrinológicas, la  $\alpha$ -fetoproteína era de 21,6 ng/ml, la  $\beta$ -HCG era normal y la RNM no mostraba cambios con la precedente y no mostraba, por tanto, signos de recidiva. Tres meses más tarde fue diagnosticado de diabetes insípida en base a referir poliuria y polidipsia y está siendo tratado por ello. La  $\alpha$ -fetoproteína

era de 19.9 ng/ml, la  $\beta$ -HCG normal y la RNM craneal no mostraba cambios. En Marzo 01 la única alteración analítica era la  $\alpha$ -fetoproteína, con un nivel de 24 ng/ml.

Ha sido visto en nuestras consultas en Septiembre de 01 y sólo refiere la diplopía en la posición extrema de la mirada y se ha solicitado analítica general, marcadores tumorales séricos y RNM craneal; la  $\alpha$ -fetoproteína ha sido de 19 ng/ml y la resonancia ha sido informada como: mínima lesión de aspecto residual en área pineal sin imágenes de recidiva y válvula de derivación normofuncionante.

## **DISCUSIÓN**

Se trata de un varón joven diagnosticado en base a la clínica, RNM craneal y  $\beta$ -HCG del LCR de un tumor germinal extragonadal de glándula pineal de stirpe no germinoma que presentaba antes de iniciar QT a-feto dentro de la normalidad y  $\beta$ -HCG sérica de 528 mUI/ml que se normalizó tras el 1º ciclo. Se administraron un total de 4 ciclos de BOMP-EPI a las dosis habituales y se irradió el volumen tumoral con una dosis de 50 Gy. Con este esquema de quimioterapia la toxicidad fue principalmente hematológica con un ingreso por fiebre neutropénica y varios retrasos por toxicidad grado 3-4 a pesar de la utilización de factores de crecimiento hematopoyético. Como complicación secundaria a la radioterapia presenta un hipopituitarismo asintomático gracias al tratamiento hormonal sustitutorio instaurado.

La  $\alpha$ -fetoproteína ha mostrado un patrón “en ascensor” con cifras entre 18.5-24 a lo largo de las determinaciones efectuadas entre Julio 98 y Sep 01 y creemos que como comentan Morris y Bosl<sup>30</sup> las pequeñas elevaciones que se mantienen constantes o se normalizan de forma espontánea, en sucesivos análisis, sin datos clínicos ni radiológicos de afectación no representan actividad de la enfermedad y por tanto deben de manejarse de forma conservadora. Por otra parte, es conocida la elevación de este marcador en procesos hepáticos, tanto benignos (hepatopatías tóxico-alcohólicas y virales) como malignos (hepatocarcinomas) así como en la rara entidad de supuesta herencia autosómica dominante conocida como “persistencia hereditaria de  $\alpha$ -fetoproteína”. En nuestro caso descartamos las hepatopatías al ser las pruebas de función hepáticas normales, los marcadores serológicos virales negativos y las pruebas iconográficas también normales. Nos fue imposible contar con la colaboración familiar (motivos sociales, laborales, culturales...) para la realización de estudios analíticos pertinentes para la demostración del síndrome hereditario mencionado pero creemos que es muy baja la probabilidad de que nuestro paciente fuese portador del mismo ya que sólo se han descrito unos pocos casos en el mundo<sup>31</sup>.

En definitiva, pensamos que la combinación de quimiorradioterapia es el tratamiento de elección en los pacientes con tumores germinales del sistema nervioso central y más aún en los de estirpe no germinoma, como es nuestro caso. También creemos que con las mejoras en las técnicas quirúrgicas, la biopsia esterotáxica es factible en casi todos los casos y siempre debiera practicarse aunque en algunos casos excepcionales podamos asumir la naturaleza germinal por otros caminos.

Por último, nuestro esquema de poliquimioterapia ha resultado ser bastante tóxico y aunque la respuesta creemos que ha sido completa puede ser que otras pautas basadas en compuestos de platino consigan tan buen resultado con menos efectos secundarios y menor coste.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Jacobi G, Kornhuber B. Malignant brain tumors in childhood. In: Therapy of malignant brain tumors. Kurt Jellinger, ed. Wien, New York: Springer-Verlag, 1987: 396-503.
2. Jennings MT, Gelman R, Hochberg F. Intracranial germ cell tumors: natural history and pathogenesis. En: Neurowelt EA, editor. Diagnosis and treatment of pineal region tumors. Baltimore: Williams and Wilkins, 1984; 116-138.
3. Nichols CR, Fox EP. Extragonadal germ cell tumors. Hematol Oncol Clin North Am 1991; 5: 1189-1209.
4. Jennings MT, Gelman RR, Hochberg F. Intracranial germ cell tumors: natural history and pathogenesis. J Neurosurg 1985; 63: 155-167.
5. Sano K. Pineal region tumors: problems in pathology and treatment. Clin Neurosurg 1983; 30: 59-91.
6. Calaminus G, Bamberg M, Baranzelli MC, Benoit Y, Di Montezemolo LC, Fossati-Bellani F et al. Intracranial germ cell tumors: a comprehensive update of the European data. Neuropediatrics 1994; 25: 26-32.
7. Heideman RL. Tumors of the central nervous system. En: Pizzo PA, Poplack DG, editores. Principles and practice of pediatric oncology. Filadelfia: Lippincott, 1993; 665-667.
8. Bosl GJ, Ilson DH, Rodriguez E. Clinical relevance of the i (12p) marker chromosome in germ cell tumors. J Natl Cancer Inst 1994; 86: 349-355.
9. Kilgore DP, Strother CM, Starshak RJ, Haughton VM. Pineal germinoma: MR imaging. Radiology 1986; 158: 435-438.
10. Balmaceda C, Heller G, Rosenblum M, Diez B, Villablanca JC, Kellice S et al. Chemotherapy without irradiation. A novel approach for newly diagnosed CNS germ cell tumors: results of an international cooperative trial. J Clin Oncol 1996; 14: 2908-2915.

11. Edwards MSB, Davis RL, Laurent JP. Tumor markers and cytologic features of cerebrospinal fluid. *Cancer* 1985; 56: 1773-1777.
12. Shinuda J, Yamada H, Sakai N, Ando T, Hirata T, Miwa Y. Placental alkaline phosphatase as a tumor marker for primary intracranial germinoma. *J Neurosurg* 1988; 68: 710-720.
13. Packer RJ, Sulton NL, Rosenstock JC, Rorke LB, Bilamuk LT, Zimmerman RA et al. Pineal region tumors in childhood. *Pediatrics* 1984; 74: 97-102.
14. Dearnaley DP, A'Hern RPP, Whittaker S, Bloom HJG. Pineal and CNS germ cell tumors: Royal Marsden Hospital experience 1962-1987. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1990; 18: 773-781.
15. Plantaz D, Kalifa C, Flamant F, Pierre-Kahn A, Habrand JL, Terrier-Lacombe MJ, Lemerle J. Tumeurs germinales primitives du système nerveux chez l'enfant et l'adolescent: étude retrospective de 35 cas de 1975-1987. *Arch Fr Pediatr* 1992; 49: 87-92.
16. Calaminus G, Bamberg M, Harms D. Intracranial germ cell tumors (GCTS): results of the MAKEI 89 therapy protocol. *Med Pediatr Oncol* 1995; 23: 233-242.
17. Wolden SL, Wara WM, Larson DA, Prados MD, Edwards MS, Sheed PK. Radiation therapy for primary intracranial germ-cell tumors. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1995; 32: 943-949.
18. Batzford U, Selch HT, Black KL. Brain tumors. En: Haskett CM, editor. *Cancer treatment*. Philadelphia: Saunders, 1995; 794-795.
19. Salazar OM, Castro-Vita H, Bakos RS, Feldstein ML, Keller B, Rubin P. Radiation therapy for tumors of the pineal region. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1979; 5: 491-499.
20. Kumanogoh A, Kasayama S, Kouhara H, Koga M, Arita N, Hayakawa T, Kishimoto T, Sato B. Effects of therapy on anterior pituitary functions in patients with primary intracranial germ cell tumor. *Endocr J* 1994; 41 (3): 287-292.
21. Duffner PK, Cohen ME, Thomas PR, Lansky SB. The long-term effects of cranial irradiation on the central nervous system. *Cancer* 1985; 56: 1841-1846.
22. Shibamoto Y, Oda Y, Yamashita J, Takahashi M, Kikuchi H. The role of cerebrospinal fluid cytology in radiotherapy planning for intracranial germinoma. *Int J Radiat Oncol Bios Phys* 1994; 29 (5): 1089-1094.
23. Allen JC, Bols G, Walker R. Chemotherapy trials in recurrent primary intracranial germ cell tumors. *J Neurooncol* 1985; 3: 147-152.
24. Kirshner JJ, Ginsberg S, Fitzpatrick AV, Comis RL. Treatment of a primary intracranial germ cell tumor with systemic chemotherapy. *Med Pediatr Oncol* 1981; 9: 361-365.
25. Kobayashi T, Yoshida J, Ishiyama J, Noda S, Kito A, Kida Y et al. Combination chemotherapy with cisplatin and etoposide for malignant intracranial germ-cell tumors. *J Neurosurg* 1989; 70: 676-681.

26. Hupperets PS, Defesche HF, de Bruijckere LM, Twijnstra A. The role of chemotherapy in intracranial germinoma: a case report. *Ann Oncol* 1999; 10 (6): 723-726.
27. Allen JC, DaRosso RC, Donahve B, Niremberg A. A phase II trial of preirradiation carboplatin in newly diagnosed germinoma of the central nervous system. *Cancer* 1994; 74: 940-944.
28. Baranzelli MC, Patte C, Boufet E, Covanet D, Habrand JL, Portas M, Lejars O, Lutz P, Le Gall E, Kalifa C. Nonmetastatic intracranial germinoma: the experience of the French Society of Pediatric Oncology. *Cancer* 1997; 80 (9): 1792-1797.
29. Robertson PL, DaRosso RC, Allen JC. Improved prognosis of intracranial non-germinoma germ cell tumors with multimodality therapy. *J Neurooncol* 1997; 32: 71-80.
30. Morris MJ, Bosl GJ. Recognizing abnormal marker results that do not reflect disease in patients with germ cell tumors. *J Urol* 2000; 164 (5): 1670.
31. Schefer H, Mattmann S, Joss RA. Hereditary persistence of alpha-fetoprotein. Case report and review of the literature. *Ann Oncol* 1998; 9 (6): 667-672.

# **IV JORNADAS INVERNALES DE LA SOCIEDAD ANDALUZA DE CANCEROLOGÍA (SAC)**

## **CÁNCER DEL TRACTO DIGESTIVO SUPERIOR**



### **Presentación**

La SAC es una sociedad científica de Oncología que reúne algunas características singulares: Es la más antigua de las oncológicas de nuestro país (fundada en 1961) y la única de ámbito no estatal en activo. También es la única sociedad que incluye entre sus miembros, a todos aquellos profesionales médicos (sin distinción por especialidad o tipo de actividad) que en la Comunidad Andaluza guarden vinculación por su trabajo, con la Oncología. La oportunidad de poder contar entre nuestros socios con Cirujanos, patólogos, especialistas médico-quirúrgicos, en Oncología Médica y Radioterápica, investigadores básicos, epidemiólogos, entre otros, representa un fondo científico de extraordinario interés, que probablemente explica nuestro vigor como Sociedad.

Entre las permanentes inquietudes de la SAC se encuentra la potenciación de actividades de formación especializada general, en los avances de Oncología. Por nuestras características, cualquier diseño docente incluye todos aquellos elementos de interés que contribuyen al manejo clínico integral del paciente. Ello influye en que nuestra programación esté dotada de una riqueza conceptual interdisciplinaria, absolutamente consistente con el desarrollo de la Oncología como ciencia médica. Como expresión de estos principios, en abril del 99 tuvieron lugar las primeras jornadas de la SAC (JISAC) organizadas de acuerdo al objetivo de que los residentes y jóvenes especialistas relacionados con la Oncología, tuvieran la oportunidad de llevar a cabo un ejercicio de puesta a punto en un tema de interés no protocolizado. En

esa ocasión fueron las Urgencias en Oncología y la acogida, nivel científico, grado de satisfacción de los participantes y cumplimiento de objetivos nos han animado a dar continuidad a este acto, manteniendo los principios y objetivos de la Jornadas.

Como quiera que contamos con el apoyo de la actual Junta Directiva de la SAC y en buena medida del vuestro, los objetivos y contenido de las jornadas se han ampliado en las siguientes, de modo que en las II (cáncer de vejiga y próstata) adoptamos el formato de 2 sesiones cada una de las cuales con dos mesas y de modo que fueron dos días los necesarios para cubrir el evento. En las IIIª (cáncer de pulmón) se ha mantenido el mismo tipo de actividad, pero en esta ocasión gracias al esfuerzo de nuestro compañero, el Dr. JJ Bretón contamos con la edición electrónica y documental de las intervenciones. Es nuestra intención que en las presentes, IVª que van a tratar de los tumores de tracto digestivo superior (cáncer de esófago, estómago y páncreas), adopten el mismo formato y alcancen la brillantez y el éxito que las anteriores.

Contando con vuestra presencia, colaboración y por supuesto con SIERRA NEVADA, confío que podamos alcanzar el nivel que el desarrollo de la Oncología Andaluza merece.

**José Luis García Puche**

Presidente de la SAC (1994-96)  
Coordinador Local de las IV JISAC



## **Organizadores:**

**Coordinación científica:** Vocales de la SAC

- Dra María José Sánchez García. Oncología Médica. Servicio de Oncología y R.T. del Hospital Clínico San Cecilio de Granada
- Dr. Juan José Bretón García. Oncología Médica. Hospital Carlos Haya de Málaga

### **Coordinador Local**

Dr. José Luis García Puche. Jefe de Servicio de Oncología y RT Hospital Clínico San Cecilio. Granada.

Local: Salón multiusos del complejo: Hotel Ziryab-Apartamentos Trevenque. Plaza de Andalucía. Estación de esquí de Pradollano. Sierra Nevada

---

## **PROGRAMA CIENTÍFICO**

***Día 8 de febrero 2002***

### **1ª MESA. Datos generales de los tumores del tracto digestivo superior**

**Moderador:** DrDr. Virizuela. Oncología Médica. Hospital de Jerez .

16.00 – 16.10: **Introducción:** Dr. García Puche

16.00: **Epidemiología de los tumores del tracto digestivo superior.** Dra Carmen Martínez García. Registro Provincial de Cáncer de Granada. Escuela Andaluza de Salud Pública

16.30: **Histopatología de los tumores de esófago, estómago y páncreas.** Dra. Fiz Servicio de Anatomía Patológica del Hospital Carlos Haya

17.00: **Discusión**

17.30- 18.00 Descanso. Café

**2ª MESA. Cáncer de esófago Opciones terapéuticas**

**Moderador:** Dr. Juan José Bretón.

18.00: **Quimioterapia en cáncer de esófago. Programas neoadyuvantes, adyuvantes y paliativos.** Dra Antonia Martínez. Oncología Médica. Hospital Torrecardenas de Almería

18.30: **Radioterapia:** Dra. Isabel Castillo Pérez. Oncología Radioterápica. Servicio de Oncología y R.T. del Hospital Clínico San Cecilio de Granada

19.00: **Cirugía del cáncer de esófago:** Prof. López Cantarero. Cirugía General y del Aparato Digestivo. Hospital Clínico San Cecilio de Granada

19.30: **Instrumentación técnica diagnóstica y paliativa en cáncer de esófago.** Dr.J. Antonio Lozano Rey. Servicio de Digestivo. Hospital Carlos Haya de Málaga

20.00 **Discusión, conclusiones y recomendaciones**

***Fin de la 1ª sesión científica***

---

***Día 9 de febrero de 2002***

**3ª MESA**

Cáncer de estómago y páncreas (I)

**Moderador:** Dr. Luis Errazaquin. Presidente de la SAC. Servicio de Oncología Radioterápica del Hospital Virgen Macarena de Sevilla

16. 00: **Cirugía con intención curativa y paliativa.** Prof. Carlos Pera. Servicio de Cirugía del Hospital Reina Sofía de Córdoba

16.30: **Radioterapia del cáncer de estómago y páncreas. Programas adyuvantes, con intención radical, paliativos y experimentales.** Dra Amalia Palacios Eito. Oncología Radioterápica del Hospital Reina Sofía. De Córdoba

17.00: **Quimioterapia adyuvante, neoadyuvante y paliativa del cáncer de estómago.** Dra Ana Alberó. Oncología Médica Hospital Virgen de la Macarena de Sevilla

17.30: **Quimioterapia del cáncer de páncreas. Nuevas aproximaciones.** Dr. Enrique Aranda Aguilar. Servicio de Oncología Médica. Hospital Reina Sofía de Córdoba

18.00-18.30: descanso. Café

#### **4ª MESA. Cáncer de estómago y páncreas (II)**

**Moderador** Dra: María José Sánchez García

18.30: **Radiología intervencionista.** Dr. Alberto Urbaneja. Servicio de Radiología del Hospital Carlos Haya de Málaga

19. 00: **Cuidados Paliativos.** Dr. Justo Cabrera. ECCP SAS-AECC de Granada

19.30: **Discusión y conclusiones**

20.00 **Conclusiones generales, resumen y clausura.** Dr. García Puche

El alojamiento tendrá lugar en el Hotel Ziryab y Apartamentos Trevenque del complejo Residencial de Cetursa en Pradollano. Las habitaciones serán de uso individual, doble con posibilidad de puestos para menores (contactar con la organización \*)

\* Se publicará un resumen de las comunicaciones en el próximo número de *Archivos*

---

## Actividades sociales y deportivas

- La llegada oficial a la sede de la reunión tendrá lugar a lo largo de la mañana del Viernes 8

En la mañana del Viernes y el Sábado todas aquellos congresistas y acompañantes que lo deseen podrán subir a las pistas de esquí de la Estación. Hay previsto que los profesores de la Escuela Nacional de Esquí, puedan dar lecciones a grupos de principiantes, siempre que lo especifiquen en la hoja de inscripción adjunta..

Así mismo, en la Escuela Nacional y en Cetursa podrá conseguirse mediante alquiler toda el equipamiento necesario para la práctica del esquí.

- El Viernes 8 y Sábado 9 se servirá un buffet almuerzo en el Hotel Ziriyab entre las 13 y 15 horas.
- El Viernes noche, después de la primera sesión científica, a las 21.30, cena de clausura de la Jornadas en el Hotel Ziriyab
- A lo largo de la jornada del Sábado 9 de febrero, la organización de la JISAC, ofertará todas aquellas facilidades posibles a efectos de que los congresistas y acompañantes disfruten de las actividades propias de una mañana libre en Sierra Nevada en plena temporada invernal (práctica de skí, trineo nórdico, snowboard, desplazamiento a la ciudad y otras actividades a convenir con la organización)
- El Sábado por la noche a partir de las 21 horas en la discoteca Sol y Nieve se servirá una cena fría, seguida de espectáculo y baile.

La organización ruega que en el formulario de inscripción, se consignen todas aquellas actividades opcionales que la organización de la Jornada oferta, a fin de establecer las correspondientes previsiones.

Secretaría técnica: Srta Chari. Servicio de Oncología Hospital Clínico San Cecilio.

Avda Dr. Olóriz 16

18012 Granada

Tfnos: 958: 023489, 958: 209291. 958 249954

Fax: 958: 209291

e-mail: [jlpuche@ene.es](mailto:jlpuche@ene.es)

[jlpuche@ugr.es](mailto:jlpuche@ugr.es)

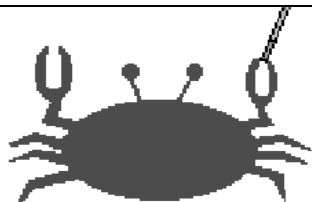
# Zona de Exploración

Un Servicio para n@vegantes de salón

<b>Accesos para Oncología</b>	<b>Links de Oncología de Interés General:</b> <i>UICC:</i> <a href="http://www.uicc.ch/">http://www.uicc.ch/</a> <i>ASCO 02:</i> <a href="http://www.conference-ast.com/asco/lecture_frame.htm">http://www.conference-ast.com/asco/lecture_frame.htm</a> <i>PDQ:</i> <a href="http://imsdd.meb.uni-bonn.de/cancernet/spanish/pdqphysp.menu.html">http://imsdd.meb.uni-bonn.de/cancernet/spanish/pdqphysp.menu.html</a> <i>EORTC (Telescan):</i> <a href="http://telescan.nki.nl/spanish/index.html">http://telescan.nki.nl/spanish/index.html</a> <i>Oncolink (Univ. Pennsylvania):</i> <a href="http://oncolink.upenn.edu/resources/">http://oncolink.upenn.edu/resources/</a> <i>Ovid (con clave permite acceso a texto completo):</i> <a href="http://trial.ovid.com/">http://trial.ovid.com/</a> <i>Medline (pagina del Dr. Félix):</i> <a href="http://195.152.9.7/drfelix/">http://195.152.9.7/drfelix/</a> <i>Cáncer en Europa:</i> <a href="http://www.cancereurope.org/">http://www.cancereurope.org/</a> <i>Publicaciones C. Mayo:</i> <a href="http://www.mayo.edu/healthinfo/profess.html">http://www.mayo.edu/healthinfo/profess.html</a>
<b>Enlaces Utiles</b>	
<b>Herramientas de Internet</b>	
<b>Acceso al SAS</b>	<b>ORGANISMOS:</b> <i>Escuela Andaluza S.P.:</i> <a href="http://www.easp.es/index.htm">http://www.easp.es/index.htm</a> <i>Junta de Andalucía:</i> <a href="http://www.junta-andalucia.es/">http://www.junta-andalucia.es/</a> <i>Centro Cochrane Español:</i> <a href="http://linux.chpt.es/cochrane/">http://linux.chpt.es/cochrane/</a> <i>SEOM:</i> <a href="http://www.seom.org/">http://www.seom.org/</a> <i>Ministerio de Sanidad:</i> <a href="http://www.msc.es/home.htm">http://www.msc.es/home.htm</a> <i>Instituto Carlos III:</i> <a href="http://www.isciii.es/">http://www.isciii.es/</a>
<b>Hospitales</b>	
<b>Cultura, Viajes</b>	
<b>Curiosidades</b>	<b>Utilidades INTERNET:</b> <i>"Bajarse" Juegos:</i> <a href="http://www.happypuppy.com/">http://www.happypuppy.com/</a> <i>Utilidades Internet:</i> <a href="http://welcome.to/manuales">http://welcome.to/manuales</a> <i>Mejore su inglés:</i> <a href="http://dictionary.oed.com/">http://dictionary.oed.com/</a> <i>¿Necesita un nº de serie?:</i> <a href="http://astalavista.box.sk/cgi-bin/robot">http://astalavista.box.sk/cgi-bin/robot</a> ○ <i>Si encuentra links interesantes, enviarlos a:</i> <a href="mailto:breton@altavista.net">breton@altavista.net</a>
<b>Negocios</b>	<b>¡Ya se dispone de la publicación "on line" de Archivos!</b> <a href="http://jump.to.archivos/">http://jump.to.archivos/</a>
<b>Y Muchas otras cosas.....</b>	<b>Se convocan las BECAS SAC 2002.</b>  (Imprima la convocatoria desde la pagina web)

# Zona de Exploración

Un Servicio para n@vegantes de salón



Fumar Mata

## Directorio e-mail.

Pretendemos crear un listado de direcciones de correo electrónico de los especialistas activos en Oncología en la Comunidad Autónoma. Enviadlas a la Redacción, por favor. En este número aparecen algunas

## Os esperamos.

### La Guerra en Internet

Tras los atentados del 11-N, casi todas las páginas Web con sede en USA incluyen crespones negros y referencias a las víctimas. También se respira en otras espíritu de venganza. Escasísimos son los artículos que reflexionan seriamente sobre las causas del apoyo islámico al terrorismo de Ben (no "Bin") Laden y otros, y que sustancialmente son la pobreza e ignorancia de muchos países, a la que no ha sido ajena la intervención de las potencias occidentales, lideradas por USA.

**Quede bien con sus hijos:** Consulte en esta Web:

<http://totalgames.net/PSX/PSXtips.html>, y sopleles la solución cuando se atranquen en las pantallas de la "Play".

**La Guía en Internet:** Todos los números de teléfono en: <http://www.guiatelefonica.com>

**Portal recomendado:** Sin duda, Medscape ofrece una información actualizada y relevante en oncología y otras disciplinas médicas que hace que destaquemos su página: <http://www.medscape.com/> Debe registrarse, pero es gratis.

**Datos:** En ocasiones se precisan datos estadísticos de población o actividad, para elaborar una memoria, aportar bibliografía, etc.

*El I. de Estadística de Andalucía* está en: <http://www.iea.junta-andalucia.es/>. Si deseamos una consulta al I. Nacional de Estadística: <http://www.ine.es/>

Compre un coche "virtualmente", puede ser usado en el sitio: [http://www.abslines.com/cusados/coches\\_usados.jsp](http://www.abslines.com/cusados/coches_usados.jsp) o nuevo en <http://www.coches.net>

Viajes: En [www.thetravel.net/](http://www.thetravel.net/) encontrará un directorio mundial de turismo, con calificaciones de los usuarios. Otra página importante es. <http://www.travel.org/> Un vistazo al Camino de Santiago: [http://www.ancome.com/camino\\_santiago.htm](http://www.ancome.com/camino_santiago.htm)

**Negocios:** Para tomar el pulso a la *Bolsa de Madrid*:

<http://www.bolsamadrid.es/>. Consulte Subastas en castellano en <http://www.mestalla.com/subastas/> o también en el banco

BCSH: [http://www.bsche.es/index\\_subastas.html](http://www.bsche.es/index_subastas.html)

**Ocultismo:** ¿ Está preocupado por el futuro?. Se lo resolveran (eso dicen) en <http://www.astroworld.de/esp/>. La conocida revista *Mundo Misterioso* tiene su página en <http://www.mundomisterioso.com/>. Desde aquí hay enlaces a muchos sitios.

¡ Como ya se sabe, hay para todos los gustos en la Red de Redes ¡

# NOTICIAS

## ONCOLOGIA EN LA COMUNIDAD



### Actividades en Andalucía:

Se celebró con gran éxito en Islantilla (Huelva) el *IV Curso de Residentes en Oncología*. La satisfacción por los contenidos y forma fue general entre los asistentes. El Hospital Costa del Sol organizó en Marbella un simposio sobre el Programa de Detección precoz del cáncer de mama. Para febrero-02, una nueva edición de las *Jornadas Invernales de Sierra Nevada*. (ver en este número)

**El proximo Congreso de la Sociedad Andaluza de Cancerología** se celebrará en Carmona (Sevilla) posiblemente en Octubre, el tema elegido es: "Avances en Oncología"

### Correo del Lector:

Invitamos de nuevo a escribir a todos aquellos que quieran comentar algo sobre los temas aparecidos en *Archivos*.

### Current Opinion in Oncology:

Esta conocida publicación se distribuye gratis "on line" en <http://www.co-oncology.com/>

### Becas y ayudas:

Becas FISS: Los modelos de petición pueden obtenerse por Internet, en la pagina del *Instituto Carlos III*. (<http://www.isciii.es/>)

El pasado 27 de noviembre se publicó en BOJA la orden de 22 de octubre de 2001 por la que se convocan en el marco del III plan andaluz de investigación ayudas a universidades y organismos públicos de Andalucía. **Consulte en la dirección:** [http://www3.cec.junta-andalucia.es/dgui/scripts/becas\\_ayudas/cnv\\_ayu\\_2001.html](http://www3.cec.junta-andalucia.es/dgui/scripts/becas_ayudas/cnv_ayu_2001.html)

### Pensamientos:



"Para la política, el hombre es un medio; para la moral, un fin" (Herder)

"La tierra, aunque esté dividida entre particulares, continúa sirviendo al beneficio de todos" (León XIII)

"Progreso no es un término neutral: se mueve hacia fines específicos" (H. Marcuse)

### Holland & Frei ¡Gratis!

En la dirección <http://www.hollandandfrei.com/> tiene acceso gratis a este prestigioso texto.

**24 Conferencia de San Antonio:** Medscape ofrece un resumen muy completo en su página de CME: <http://www.medscape.com/viewprogram/116>



**Sociedad Andaluza de Cancerología**

Avda. de la Borbolla, 47 - 41013 Sevilla

## **BECAS DE LA SOCIEDAD ANDALUZA DE CANCEROLOGÍA**

### **Convocatoria 2002**

La **Sociedad Andaluza de Cancerología**, con el fin de fomentar el interés investigador y estimular la formación en las distintas áreas relacionadas con la Oncología, convoca una beca de **seis mil euros** para financiar un Proyecto de Investigación Oncológica Clínica, Epidemiológica o Básica,

La beca será concedida a aquel grupo de trabajo que presente un proyecto científico de cuyo conocimiento, aplicación o desarrollo puedan derivarse aportaciones de interés en el campo de la Oncología o beneficios para la sociedad, de forma prioritaria para la Comunidad Andaluza.

#### ***Requisitos***

1.- El trabajo deberá realizarse en el ámbito de la Comunidad Autónoma Andaluza.

2.- Podrán concurrir:

- Médicos en formación, que reúnan las condiciones específicas requeridas en cada apartado de estas Bases. Serán considerados médicos en formación aquéllos que en la fecha de finalización para la entrega de trabajos se encuentren realizando el periodo de formación como MIR, en cualquiera de las Especialidades reconocidas, o haga menos de dos años que la han finalizado.



- Médicos en postgrado que estén desarrollando o se dispongan a desarrollar algún trabajo de investigación relacionado con el cáncer.
- Licenciados no médicos, en postgrado, con proyectos de investigación oncológica.

3.- El trabajo deberá ser realizado por un grupo investigador, aunque podrá ser presentado por cualquiera de los autores, acompañando imprescindiblemente la autorización escrita del Jefe de Servicio o Director del Departamento

4.- No podrán concursar los trabajos premiados con anterioridad por la SAC u otras instituciones.

## **FORMA DE PRESENTACIÓN**

Las solicitudes irán acompañadas de los siguientes documentos:

1.-**Currículum Vitae** normalizado (máximo 3 hojas) del primer firmante.

2.-**Fotocopia del D.N.I.** por ambas caras.

3.-**Memoria descriptiva del proyecto**, mecanografiada a doble espacio en DIN-A4, (si es a ordenador, letra Arial tamaño 12), por una sola cara, con una extensión máxima de 25 folios, de la que se remitirán **original y cuatro copias**.

4.-**Certificación o declaración** escrita del Jefe de Servicio o Departamento avalando el Proyecto.

5.-Los aspirantes deberán remitir sus trabajos sin firma, utilizando sólo el título del mismo. Se acompañará a la Memoria de un **sobre cerrado o plica**, en cuyo exterior figure el título del trabajo, y en el interior se incluirá el D.N.I., así como el currículum vitae del primer firmante, con el nombre y domicilio bien visibles y el Departamento, Servicio o Unidad en el que va a realizarse el trabajo.

La documentación se presentarán personalmente o por correo certificado en la

**Secretaría de la Sociedad Andaluza de Cancerología**  
**Avenida de la Borbolla, 47**  
**41013-Sevilla**

haciendo constar en el sobre: **Becas de la SAC**.

La fecha límite de presentación será el **31 de mayo de 2002** a las 14 horas. Para los trabajos enviados por correo bastará con el matasellos para verificar que el envío se realizó en el plazo fijado.

No serán admitidos los trabajos que incumplan alguno de los requisitos contenidos en estas Bases o alguna de las normas de presentación.

La documentación presentada no será devuelta ni se mantendrá correspondencia sobre la misma.

## **PREMIOS**

1.- La **beca** tendrá una duración de un año a partir de la notificación oficial del fallo y estará dotada con **6000 (seis mil) Euros** en dos pagos: uno de 3000 Euros a la concesión de la Beca y otro de igual cuantía a su conclusión. El premio queda sujeto a las retenciones previstas en el Reglamento de I.R.P.F.

2.-La beca será indivisible.

3.-La dotación económica irá nominativamente al primer firmante del trabajo.

## **JURADO, FALLO Y OBLIGACIONES**

1.-El Jurado estará compuesto por tres miembros de la Junta Directiva de la SAC: Presidente -que ostentará la Presidencia del Jurado-, Vicepresidente y Secretario, por un representante de la Administración y por un miembro de la Sociedad Andaluza de Cancerología de reconocido prestigio en nuestra Comunidad, designado por la Junta Directiva de la SAC.

2.-El Jurado valorará tanto la originalidad del trabajo, como su metodología, pertinencia de los objetivos, posible repercusión clínica y presentación.

3.-Los premios podrán quedar desiertos si así lo estima el Jurado. En caso de empate, se realizará una segunda votación en la que el voto del Presidente tendrá carácter vinculante o de calidad. En caso de quedar desierto, el Jurado podrá decidir si la dotación económica se suma a la convocatoria del siguiente año.

4.-El resultado del fallo será dado a conocer por comunicación directa al aspirante o aspirantes galardonados **antes del 30 de junio de 2002** y será inapelable.

5.-El trabajo de investigación premiado será propiedad de la Sociedad Andaluza de Cancerología.

6.-El becario estará obligado a presentar un Informe sobre el desarrollo del Proyecto, a los seis meses, y una Memoria final a los doce, con el resultado del mismo.

## CORREO ELECTRONICO DE NUESTROS COLABORADORES Y AMIGOS

<i>Nombre y Cargo</i>	<i>E-mail</i>	<i>Dirección, Tf</i>
Barnadas Molins, Agustí	barnadas@ns.hugtip.scs.es	S. Oncología. H. German Trias i Pujol. Badalona
Die Trill, María Psicóloga Clínica	psionc@radonc.hggm.es	U. de Psico-Oncología. Hospital Universitario Gregorio Marañón. 91-586 6736
Irastorza Aldasoro, Arantxa Programa Detección Precoz Cáncer de Mama	airastorza@sc.sas.cica.es	Servicios Centrales del SAS.
Martínez García, Carmen Registro de Tumores. Granada	carmen@easp.es	E. A. De Salud Pública. Campus de Cartuja 958 – 16 10 44
de Ramón Garrido, Enrique Colaborador de “Archivos”	ederamon@teleline.es	S. Medicina Interna, Hospital Carlos Haya, M
Virizuela, J. Antonio Consejo Editorial	Med006776@nacom.es	S. Oncología Hospital V. Macarena Sevilla 956 - 358047
Contreras Martínez, Jorge Colaborador “Archivos”	Contrer@hch.sas.cica.es	Radioterapia. H. Carlos Haya, Málaga.
Contreras Ibáñez. J. Antonio Colaborador de “Archivos”	joseacontreras@supercable.es	Servicio de Oncología Médica, Hospital Universitario Puerta del Mar. Cádiz. 956-002949.
Monroy Antón, Jose Luis Colaborador de “Archivos”	becquer13@latinmail.com	Radioterapia. Fundación J. Díaz, Madrid- 91 – 639 28 96 41
Bretón García, Juan J. Redactor Jefe de “Archivos”	breton@altavista.net	S. Oncología. H. Carlos Haya, Málaga 952 - 645833
Soler Tortosa, Miguel Colaborador de “Archivos”	msoler@fjd.es	Radioterapia. Fundación J. Díaz, Madrid- 91 – 639 28 96 41
Pastor Gaitan, Pedro	ppastorg@ene.es	S. Oncología. Hospital Virgen del Rocío, Sevilla
López López, Rafael, Colaborador de “Archivos”	rlopez@ene.es	Oncología Médica. C. Hospitalario Universitario. Hospital de Conxo Santiago de Compostela 981 540500
Trujillo Vilchez. Rafael Socio de la SAC	rafaeltruj@yahoo.com rafaeltrujillo@airtel.net	S. Oncología. Hospital de Algeciras.
Sánchez-Escribano. Ricardo. Colaborador de “Archivos”	ricarsan@ene.es	H. Virgen Macarena, Sevilla

Si observa algún dato erróneo, por favor, avísenos. **Nota: En Abril 2002, cambian los teléfonos de la red SAS**

---

## ***Archivos A. de Cancerología. - Normas de Publicación***

---

Se prefieren originales en formato electrónico, preferiblemente Word (extensión .doc). Se aceptan otros formatos compatibles, aunque es mejor consultar. Se recomienda enviar también una copia en papel. La extensión de cada artículo no debe ser superior a 5 páginas a doble espacio con tipo de letra a 11 o 12 puntos, excluyendo tablas y gráficos, que se adjuntarán en un archivo distinto, en formato asimismo compatible. Todos los discos o manuscritos deben ir debidamente identificados. Se enviarán preferentemente por correo electrónico al Redactor-Jefe (*breton@altavista.net*) o a cualquier miembro del Equipo de Redacción. Se efectuará acuse de recibo de los mismos.

Es aconsejable atenerse a las normas usuales de publicación en Medicina, aunque se admite cualquier otra que sea habitual en otras disciplinas, con la excepción de que la bibliografía se citará siempre al final del artículo.

Los originales y revisiones pueden incluir un resumen inicial, y palabras clave. Los autores deben indicar el modo de contacto con ellos (correo ordinario o electrónico, fax, tf., etc.). Por el momento el equipo de redacción no puede enviar galeras de prueba a los autores, y se reserva el derecho de modificar la ortografía o gramática de los originales, respetando siempre escrupulosamente el sentido y contexto de los artículos. Se procurará remitir al primer autor, o al mencionado como corresponsal, ejemplares del número en que se publique su artículo.