

# ARCHIVOS DE CANCEROLOGIA

(NUEVA EDICION)  
III Epoca, N° 1

## Indice:

1. Una nueva Edición de los "Archivos de Cancerología"

2. Agenda de la SAC

3. Contenido:

***III CURSO INTENSIVO DE ONCOLOGIA. JEREZ,  
13-14 de MARZO de 1998. European School of Oncology (Ambito  
español). (Primera Parte). Introducción. Comunicaciones  
seleccionadas.***

4. Zona de [exploración](#). Direcciones y consejos útiles para navegantes de salón.

5. Varios: Ocio y Noticias.

## **Carta del Redactor: Una nueva edición de “Archivos de Cancerología”**

Tras muchos meses de silencio, aparece de nuevo un número de “*Archivos de Cancerología*”, que se pretende sea el primero de una serie con periodicidad regular, al menos trimestral, y con una nueva concepción que se espera sea atractiva para los lectores a los que se dirige, en su mayoría miembros de la Sociedad Andaluza de Cancerología, a la que la revista está estrechamente vinculada.

En un ambiente de profusa producción de literatura científica, tanto nacional como internacional, “*Archivos*” no puede pretender en esta andadura sino ofrecer una alternativa diferente, mediante la cual se muestre al lector información *útil y relevante* sobre acontecimientos de ámbito autonómico, que no va a encontrar en otras publicaciones más especializadas. De modo esquemático, proponemos *que “Archivos de Cancerología”* cumpla los siguientes objetivos:

1. Servir como órgano de expresión de la Sociedad Andaluza de Cancerología, y foro de comunicación entre sus miembros
2. Convertirse en un medio eficiente para promover la investigación en el campo de la Cancerología en la Comunidad Andaluza, principalmente entre los médicos más jóvenes.
3. Difundir novedades, tanto científicas como en otras materias de interés general.

Como medio complementario para estos objetivos, se han efectuado algunas modificaciones en la estructura de la Revista. Esta constará de una *Editorial*, en la que se hará un comentario sobre los aspectos más relevantes del contenido o se reflexionará acerca de algún tema de actualidad, y un *Cuerpo Principal*, en el que se incluirá los artículos científicos (ensayos, revisiones, etc.), sujetos a las normas

habituales de redacción Como novedad respecto al formato anterior, se incluye la *Agenda de la Sociedad*, en donde se expondrán las actividades realizadas y previstas, así como noticias. Incluirá un apartado para conocer el estado de los Protocolos del Grupo Oncológico Andaluz (G.O.A.)

Se ha pensado asimismo en los usuarios de Internet, que cada vez son más numerosos en la profesión médica, a los que se dedica una “*Zona de Exploración*” redactada a tal fin. Por último, está prevista una *Pagina de Ocio y Varios*, en la que se ofrecerán avances de interés científico o general en forma escueta. Se admitirán *Cartas al Director*, para recoger las impresiones o comentarios de los lectores. Serán también bienvenidos anuncios breves y ofertas de trabajo. Os animamos a remitir cartas con vuestras opiniones y sugerencias, de modo que contribuyan a promover la comunicación entre los lectores y la difusión de noticias que, en muchas ocasiones, no trascienden mas allá de un ámbito limitado.

Para concluir, recuerdo a los lectores que una revista de las características de *Archivos* precisa para mantenerse de un mecanismo de “retroalimentación positiva”, por el que los propios lectores colaboren activamente, haciendo especial énfasis en los más jóvenes, los médicos en formación, a los que *Archivos* ofrece sus páginas para que en ellas publiquen sus primeros originales. Tampoco queremos olvidar a anteriores Equipos de Redacción, que con encomiable interés y sacrificio, han logrado que nuestra revista haya evitado hasta ahora su desaparición, siempre triste destino para cualquier medio de comunicación.

Juan J. Bretón García.

## **Noticias de la S.A.C.: La Sociedad Andaluza de Cancerología goza de buena salud**

La Sociedad Andaluza de Cancerología (SAC) fue la primera constituida en nuestro país con el fin específico de agrupar a profesionales de diferentes disciplinas interesados en el Cáncer, desde las perspectivas que le son propias a cada una. Otras Sociedades de creación posterior han sido más restrictivas en la admisión de nuevos socios, los cuales deben estar en posesión de determinada titulación, por lo que en algún momento han aparecido tensiones a la hora de agruparse en Federaciones más amplias. La SAC, en cambio, aunque con un porcentaje significativo de oncólogos, ha mantenido ese espíritu de equipo que es absolutamente necesario a la hora de abordar el complejo mundo de la Oncología.

Las actividades de la SAC y de sus miembros, en calidad y cantidad han ido progresivamente en aumento, y los profesionales andaluces destacan entre los más activos y relevantes en el panorama nacional y el internacional. Desde las páginas de "Archivos de Cancerología" se quiere que esta revista sea fiel exponente de estos hechos y un nexo de unión entre sus miembros. Para ello, contamos con una zona fija dedicada a la crónica de actividades, y que contará con el asesoramiento de la Secretaría de la SAC.

### **Agenda de la SAC: Actividades. Consenso de Córdoba. Congreso y Renovación de la Junta Directiva. Otras actividades en Andalucía.**

El año 1998 ha sido particularmente activo en la actividad científica en Andalucía, con la celebración de numerosos acontecimientos, entre los que destaca el Congreso de la Sociedad celebrado en Córdoba. Durante el mismo se ha producido la renovación parcial de la Junta Directiva. En reunión organizado por el Presidente, Dr.

Aranda, en el mes de Abril, se elaboró el llamado “Consenso de Córdoba”, sobre cáncer de mama, documento en el que se proponen una guías prácticas de actuación, y que por su importancia se publican en este número.

Otras actividades de interés, celebradas en Andalucía, no vinculadas a la Sociedad, fueron un interesante debate sobre la *Medicina Basada en la Evidencia* aplicada a la Oncología, bajo los auspicios de la SEOM, que se llevó a cabo en Mijas, y el *I Congreso de Detección Precoz de Cáncer de Mama*, en Cádiz, propiciado desde la Junta de Andalucía, que ha contado para la elaboración de los protocolos de diagnóstico y tratamiento con el asesoramiento de cerca de un centenar de diversos especialistas de la Comunidad Andaluza. En resumen, estos han sido los actos científicos más importantes del pasado año, y en los que la Sociedad ha intervenido:

14 de Febrero, Sevilla. Reunión de trabajo de la Sociedad: LINFOMAS NO HODGKIN

17 de Marzo, Sierra Nevada, Granada. REUNIÓN DE TRABAJO DE LA SAC.

13 y 14 de Marzo, Jerez de la Frontera. III CURSO INTENSIVO DE ONCOLOGÍA.

European School of Oncology (Ambito Español)

25-28 de Marzo. REUNIÓN DE RESIDENTES DE ANDALUCÍA, Alcalá de Guadaira

30 Abril, Córdoba. 1ª REUNION DE CONSENSO EN EL TRATAMIENTO

COMPLEMENTARIO DEL CANCER DE MAMA

16 de Octubre, Ronda: ASPECTOS ESPECIALES EN ONCOLOGIA

22 y 23 de Octubre, Córdoba: XI CONGRESO DE LA SOCIEDAD ANDALUZA DE  
CANCEROLOGIA

**RENOVACION PARCIAL DE LA JUNTA DIRECTIVA DE LA SOCIEDAD**  
(Efectuada en el Congreso de Córdoba, 23 de Octubre 1998)

Tras la lectura de actas anteriores, declaración de estado de cuentas, y admisión de nuevos socios, se procedió a la salida del anterior Presidente, Dr. E. Aranda Aguilar, y a la toma de posesión del nuevo, Dr. E. Alba Conejo. Posteriormente tuvo lugar a la votación de las dos candidaturas presentadas para elección de Vicepresidente y Vocales, con el siguiente resultado:

**Vicepresidente:** Luis Errazquin Sáenz de Tejadaá

**Tesorero:** Manuel E. Codes M. De Villena

**Secretario:** Pedro Pastor Gaitán

**Vocales:**

**Almería:** Liliana G. Canosa

**Cádiz:** Juan A. Virizuela Echaburu

**Córdoba:** Amalia Palacios Eito

**Granada:** Pedro Ballesteros García

**Huelva:** Eduardo J. Garía fernández

**Málaga:** Ismael Herruzo Cabrera

**Sevilla:** Luis Iglesias Pérez

### III CURSO INTENSIVO DE ONCOLOGÍA

European School of Oncology (Ambito Español)

Jerez de la Frontera, 13 y 14 de Marzo de 1998

Organizadores: Dr. A. Duque Amusco (Sevilla)  
Dr. J. A. Virizuela Echaburu (Jerez)

#### PROGRAMA:

<b>Día 13-3-98</b>
--------------------

#### 9 h: Presentación

9,10-11h: **“Mesa sobre Tratamientos Adyuvantes.”**  
*Moderador: Dr. M. Codes M. De Villena. Sevilla*

- **Carcinoma de mama.**

*Dr. E. Alba Conejo. Málaga*

- **Carcinoma colorrectal.**

*Dr. Rafael López López. Vitoria*

- **Melanoma.**

*Dr. Juan A. Virizuela Echaburu. Jerez*

- **Sarcomas óseos y de partes blandas.**

*Dr. Alvaro Montaña Periañez. Sevilla*

- **Discusión.**

11,30-13.15 h: **“Mesa Sobre Tratamientos del Cáncer Avanzado”**

*Moderadora: Dra. Ana Alberó Tamarit. Sevilla*

- **Cáncer de mama.**

*Dr. E. Alba Conejo. Málaga*

- **Cáncer colorrectal.**

*Dra. Rosario González Mancha. Córdoba*

- **Cáncer de pulmón no microcítico.**

*Dr. J. Manuel Gracia Marco. Gijón*

• **Cáncer microcítico de pulmón.**  
*Dra. Piedad Reche Molina. Granada*

• **Discusión**

13,15-14,00 h: **CONFERENCIA:**

**Conclusiones de la experiencia de 10 años del Grupo ONCOPAZ.**

*Dr. M. González Barón. Madrid*

16,30-8,15 h: **“MESA SOBRE TRATAMIENTOS DEL CANCER AVANZADO. II PARTE.”**

*Moderado: Dr. J. A. Virizuela Echaburu. Jerez*

• **Cáncer de ovario.**  
*Dra. A. Albero Tamarit. Sevilla*

• **Cáncer de vejiga.**  
*Dr. J.M. Taberero Caturla. Barcelona*

• **Cáncer de cabeza y cuello.**  
*Dr. J. J. Bretón García. Málaga*

• **Sarcomas óseos.**  
*Dr. A. Montaña Periañez. Sevilla*

• **Discusión**

<b>Día 14-3-98</b>
--------------------

9,00-10,45 h: **“MESA SOBRE SEGUNDAS LINEAS DE TRATAMIENTO EN ONCOLOGIA”.**

*Moderador: Dr. E. Murillo Capitán. Sevilla*

• **Cáncer de mama.**  
*Dr. J. Cassinello Espinosa. Guadalajara.*

• **Cáncer colorrectal.**  
*Dr. E. Aranda Aguilar. Córdoba*

• **Cáncer de pulmón.**  
*Dr. J. M. Gracia Marco. Gijón*

• **Cáncer de ovario.**  
*Dr. A. Poveda Velasco. Valencia*



- 11,30-13,15 h:**      **“MESA SOBRE TEMAS INFRECIENTES EN MEDICINA Y ONCOLOGIA.”**  
*Moderador: Dr. A. Ordóñez Gallego. Madrid*
- ***La información al paciente: ¿obligación? ¿necesidad? ¿conveniencia?***  
*Dr. J. Lizón Giner. Alicante*
  - ***¿Para que sirve y cómo hacer una diapositiva?***  
*Dr. A. Duque Amusco. Sevilla*
  - ***Síndrome de agotamiento profesional.***  
*Dr. A. Ordóñez Gallego. Madrid.*
  - ***La Oncología basada en la evidencia.***  
*Dr. E. Murillo Capitán. Sevilla*
  - ***Discusión***
- 13,15 h:**            **CONFERENCIA:**
- Conclusiones de la Experiencia de 10 años del Grupo TTD.**  
*Dr. E. Díaz Rubio. Madrid*
- 16-18 h:**            **“MESA SOBRE ATUALIZACIONES EN EL TRATAMIENTO PALIATIVO.”**  
*Moderador: Dr. P. Pastor Gaitán. Sevilla*
- ***Actualizaciones en el tratamiento del dolor.***  
*Dr. J. B. Alcañiz Folch. Sevilla*
  - ***Control de otros síntomas en el enfermo con cáncer avanzado.***  
*Dr. J.L. Bayo Calero. Huelva*
  - ***Aspectos psicológicos en el trato con el paciente y su familia en la fase final.***  
*Dra. M. Díe Tril. Madrid*
  - ***Discusión.***
- 18,00 h:**            **CONFERENCIA:**
- Cuidados Paliativos: Hacia una nueva definición de qué es Medicina.**  
*Dr. M. González Barón. Madrid*
- 22,00 h:**            **CLAUSURA Y ENTREGA DE DIPLOMAS**

**Introducción.** A. Duque Amusco

**Selección de Comunicaciones:**

- 1. Información al paciente oncológico: aspectos éticos de la información al paciente oncológico (Parte I).** José Lizón Giner.
- 2. Segundas líneas terapéuticas en el Cáncer de mama avanzado.** Javier Casinello Espinosa.
- 3. Tratamiento del Cáncer avanzado de cabeza y cuello.** Juan J. Bretón García
- 4. Tratamiento de primera línea del cáncer epitelial de ovario en estadio avanzado.** Ana Alberó Tamarit.
- 5. Tratamiento del carcinoma microcítico de pulmón.** Piedad Reche Molina
- 6. Tratamiento adyuvante del Melanoma.** J. A. Virizuela Echaburu

## **Introducción.**

Los días 13 y 14 de marzo de 1998 se celebró en Jerez de la Frontera (Cádiz) el III Curso Intensivo de Oncología que organizamos el Dr. Juan Antonio Virizuela y yo.

Los dos anteriores tuvieron lugar en Carmona (Sevilla) en 1994 y en Sanlúcar la Mayor (Sevilla) en 1996.

El presente estaba auspiciado, como los dos anteriores, por la Sociedad Española de Oncología Médica y la Sociedad Andaluza de Cancerología y figuraba por primera vez entre los cursos de la Escuela Europea de Oncología de ámbito español por decisión del Prof. J. Estapé al que, desde estas líneas, agradecemos su gentileza.

Todos somos conscientes de que cada vez son mas frecuentes las reuniones oncológicas y de que cada vez es más difícil elaborar un programa con los suficientes atractivos. Nuestro Curso ha estado siempre enfocado fundamentalmente a médicos en formación, tanto residentes de Oncología Médica como Oncología Radioterápica, y como profesores hemos procurado que fueran siempre personas especialmente vinculadas al conocimiento teórico y experiencia clínica en el tema propuesto. Además, y en un intento por no quedarnos solo con la actualización de determinados tumores o con las tendencias actuales de tratamiento, hemos querido recoger en nuestros cursos aquellos aspectos humanísticos que habitualmente no forma parte de nuestras reuniones de trabajo pero que penamos pueden de alguna manera, completar nuestra formación y dar una visión mas amplia de la medicina, mas allá de los conocimientos científicos. Así, hemos incluido en nuestros programas temas como *El lenguaje medico*, *Síndrome de agotamiento profesional*, *Como se hace y para que sirve una diapositiva...* que han imprimido a nuestras actividades un cierto carácter diferencial que no queremos perder en cursos sucesivos.

Ya que pretendemos dar un giro a nuestra Revista Archivos de Cancerología y con el beneplácito de la actual Junta Directiva, hemos pensado incluir esta Reunión en dos números de la misma y en los sucesivos todas aquellas reuniones, mesas redondas... organizadas por miembros de la SAC así como, sistemáticamente, publicar los Congresos de la Sociedad.

Pendamos que esta manera de proceder, junto con la inclusión de trabajos que son propios de este tipo de publicación, dará un nuevo impulso a una Revista que es el órgano de expresión de nuestra Sociedad y de todos los médicos que, perteneciendo o no a ellas, quieran contribuir a su continuidad.

**A. Duque Amusco**

## La información al paciente oncológico: Aspectos éticos de la información al paciente oncológico (Parte I).

*José Lizón Giner. Doctor en Medicina, Magister en Bioética. Servicio de Oncología Médica. Hospital Universitario de Sant Joan (ALICANTE)*

### 1. - INTRODUCCION

#### *NO NEWS, GOOD NEWS*

Cuando se planifica la elaboración de una monografía como la que el lector tiene en las manos, se da como obvio que existe una necesidad de escribir sobre el tema que constituye el motivo central del libro. Se da por supuesto que informar a los pacientes es un problema; pero lo que realmente constituye un problema de difícil solución es el comunicar *malas noticias*, de cualquier tipo y en cualquier circunstancia.

¿Creen Uds. que le es difícil al ginecólogo decir: “... *Enhorabuena, ha sido un niño precioso y ambos están muy bien...* “ o al Medico de cabecera: “ *No se preocupe no se trata mas que de un simple resfriado*”... O al cirujano: “*Afortunadamente no era maligno?*”

Lo difícil, por que puede causar inquietud, o incluso angustia, al informador, y en ocasiones, tanta como al informado, es el comunicar la existencia de un cáncer de pulmón irreseccable, o tener que informar sobre la aparición de metástasis de un carcinoma de mama, extirpado hace años, a una mujer que se pensaba curada de su enfermedad. Porque el cáncer, como bien apunta e E.A. Vastyan, *conlleva la ineludible marca de nuestra mortalidad: la incuestionable verdad de que somos criaturas vulnerables, sometidas al dolor, sufrimiento y muerte*<sup>45</sup>

Podríamos pues, aceptar como corolario que la información se constituye como problema cuando comunica malas noticias, y por lo tanto, tan difícil y angustioso es comunicar a un paciente que es seropositivo para el virus de la inmunodeficiencia

humana adquirida, como cuando la información que se intenta transmitir tiene que ver con el diagnóstico y tratamiento de la enfermedad cancerosa. Es humano y aceptable por cualquiera que se intente evitar el estrés y la angustia que la comunicación de una mala noticia produce; y el médico, que siente la necesidad de compartir la información que posee con el paciente, tiene que enfrentarse a este hecho de la comunicación con un bagaje cultural y técnico inadecuado, ya que a lo largo de su aprendizaje en la Facultad de Medicina, no se le proveyó de los <sup>14</sup> conocimientos ni habilidades acerca de la información y el modo de darla.

Además, por el tipo de formación que recibe, hablar de incurabilidad o de muerte le supone hablar de fracaso profesional. Esta forma de afrontar el problema se agudiza durante su periodo de residencia en el hospital, allí mimetiza el modo de informar de los médicos del servicio, a los que considera sus mentores, y todos conocemos como están nuestros hospitales en cuanto a disponibilidad, acceso, espacio físico, tiempo, etc. para conseguir dar la información del modo más adecuado; todo ello agravado por la actitud paternalista de muchos profesionales, que siguen haciendo alarde de un código deontológico y de una ética naturalista basada en los preceptos del Juramento de Hipócrates, que desde la perspectiva del mundo occidental actual, provee de unos principios desfasados para lo que debemos considerar la relación médico/enfermo actual.

Es curioso constatar que, el llamado por los psicólogos, “sentimiento de omnipotencia infantil”, que es normal en el niño y debe de desaparecer con el proceso de maduración en el adulto, es especialmente frecuente en algunas personas que eligen determinadas profesiones y ocupaciones en la sociedad. Personas con este sentimiento intacto o muy desarrollado se encuentran entre los actores, políticos, militares, financieros y médicos. Entre los médicos el signo es especialmente frecuente

ente las personas que eligen especialidades quirúrgicas. (28,29). La persistencia del sentimiento infantil de omnipotencia hace que enfermedad, dolor, muerte, etc., en los demás se vivan como frustraciones personales

En resumen, muchos médicos, al tener que informar a sus pacientes que son portadores de una enfermedad grave, como el Cáncer, ocultan el diagnóstico, a veces animados por el deseo y la actitud de los familiares, privando al paciente de la oportunidad <sup>22</sup> de hablar de su enfermedad, sus esperanzas, deseos y aspiraciones en cuanto al tratamiento a recibir y el tipo de vida que quiere realizar hasta su muerte. La base moral de esta actitud está en una ética de la Beneficencia, en el deseo de evitar otro mal añadido al de la propia enfermedad, manteniendo al paciente ignorante de su <sup>39</sup> diagnóstico y convirtiéndole de repente, en un ser incapacitado para tomar decisiones sobre su propia vida. Esta actitud es propia y frecuente en países de cultura (17,19) mediterránea, mientras que en países en los que prevalece la ética del deber, prevalece un respeto mayor a la autonomía (3,4,10) del enfermo ya que el hecho central de la relación médico enfermo se basa en el consentimiento informado, (23,28,42,45) mediante el cual el paciente es capaz de participar en el proceso de decisión terapéutica. Por contra, contra, en ocasiones, a los pacientes se les espeta la verdad sin importar las consecuencias. (46). Pretender afirmar cual de las dos actitudes es la correcta es problemático, ya que ambas pueden ser inadecuadas, y es que no solo se deben considerar la beneficencia y la autonomía como los únicos principios a tener en cuenta en la relación medico/paciente. Intentaremos pues, definir los términos de un método bioético de aplicación clínica que ayude a decidir en cada caso, que informar, cuanto, cuando, como y para qué, salvaguardando el imperativo ético del informar.

## 2. - LOS PRINCIPIOS ETICOS. EVOLUCION TRANSHISTORICA

No hace mucho se celebró una mesa redonda ( El País 24/10/96) en la ciudad de Sevilla, con motivo del 25 aniversario de la Bioética, seguramente se refiere a la conmemoración de la fecha en que los expertos quieren colocar el nacimiento de la BIOETICA como disciplina y que coincide con la creación en la administración americana, de la President`s Commission o National Commission of Human Subjects of Biomedical and Behavioral Research , cuyas conclusiones se hicieron públicas con la difusión del informe Belmont en 1978 <sup>43</sup> ya que a cualquiera se le alcanza que las cuestiones éticas son tan antiguas como el hombre y las propias relaciones humanas.

Y si existe una inquietud sobre Bioética hoy, no debemos olvidar que precisamente es en la profesión medica en la que, desde hace 2.500 años, se regula moralmente la actuación de los profesionales en beneficio de los pacientes

El Juramento Hipocrático es el código de conducta del médico de la moral naturalista, en la que el hombre enfermo tiene una moralidad disminuida, porque solo el hombre sano puede ser bueno, por lo tanto, el enfermo, es un ser irresponsable incapaz de actuar prudentemente, ergo corresponde al médico y solo al médico el decidir por él en cuestiones que afecten a su salud. En el Juramento Hipocrático (tabla 1) se expresa con toda claridad” ... Haré uso del régimen de vida para ayuda del enfermo según *mi capacidad y recto entender...* <sup>19</sup> y de esta manera se consagra el paternalismo naturalista ...

En cierto modo se trata de una situación de dominación del paciente por el médico, que se ha mantenido a lo largo de la historia.

El médico tiene el poder de gratificar al enfermo y este la obligación de dejarse gratificar. (17,19,21 ) La autoridad moral del médico, que ejerce su profesión como un sacerdocio, es lo que le justifica para tomar todas las decisiones convenientes para el beneficio del paciente y el Juramento es el control deontológico de su actuación. Este



poder todavía lo reclaman hoy algunos médicos; sirva de ejemplo lo que Avedis Donabedian decía en su discurso sobre “Continuidad y Cambio en la búsqueda de la Calidad en la OMS”<sup>9</sup> hablando de las obligaciones morales de los sanitarios “...el imperativo moral permanece: (Hay que) cuidar del interés de los pacientes, incluso a costa de sus propios deseos.” Está claro que la información al paciente, es graciosa y se da según criterio del médico con intención de producir el bien, si este sospecha o teme que una noticia puede causar algún mal físico o psicológico al paciente, cumpliendo con su código moral, la ocultará. El núcleo moral del paternalismo es el principio de beneficencia, y este principio se vislumbra como fundamental cuando la Medicina pasa de ser sacerdocio a profesión, cosa que ocurre en la Edad Media con la aparición de las Facultades de Medicina en las Universidades medievales y la promulgación de leyes que obligan a pasar exámenes antes de iniciar el ejercicio<sup>19</sup>. Es el paternalismo legal o burocrático<sup>20</sup>, que se ve en su máxima expresión cuando los estados organizan la asistencia sanitaria de manera universal. En general los médicos han sido muy sensibles al principio de Beneficencia en cambio han ignorado el principio de la Autonomía.

El principio de autonomía hay que concebirlo como un derecho, que precisamente el hombre se da, fundamentándose en el orden natural, “... ya que los hombres, por su naturaleza, tienen derecho a la vida, la propiedad y la libertad, derechos que ningún soberano puede disponer de ellos sin su consentimiento..”. Podemos datar el nacimiento del principio de autonomía, en la misma fecha de la Declaración de la Independencia de los Estados Americanos el 14 de Julio de 1776, de donde toma la idea Lafayet para su Declaración de derechos del Hombre, el 26 de Agosto de 1789. Siendo Francia el país que difunde estas ideas en Europa.

Como vemos. los principios van cambiando o ampliándose a lo largo del devenir histórico, la moral y la legalidad basadas en el Código Unico, de base religiosa o no, va cambiando a éticas y legalidades fundadas sobre códigos múltiples, más acordes con una estructura pluralista y democrática de la sociedad.

Como consecuencia y de manera progresiva pero lenta, (Hay que recordar que los derechos de los pacientes no se otorgan en España hasta el año 1978 y además, este Decreto fue declarado nulo, por sentencia del Tribunal Supremo), se van consolidando conceptos como el derecho a la privacidad, a la información y a la autonomía. (26,27,28,29) (Tabla 2), derechos que los países van incorporando a sus Leyes dándoles la categoría de derechos legales, facilitando su cumplimiento.

Pero en ocasiones ética y legalidad pueden no significar lo mismo<sup>22</sup> y en nombre de la legalidad, se han justificado acciones absolutamente inmorales,<sup>5</sup> por lo tanto y sobre la base de una fundamentación ética de código múltiple nace, como en clínica médica, el concepto de probabilidad. Los juicios éticos hay que formularlos prudentemente desde la teoría de la decisión racional<sup>18</sup>.

## ETICA BIOMEDICA - BIOETICA

La bioética precisamente nace de la necesidad de establecer una metodología para elaborar decisiones éticas prudentiales y racionales en una sociedad democrática y de Código Múltiple. (18,19) Podemos arrancar su nacimiento como disciplina a partir de 1974, con la creación de la "National Commission of Human Subjects of Biomedical and Behavioral Research", para la identificación de *los principios éticos básicos* que deberían dirigir el comportamiento de los investigadores en biomedicina y sirvieran para la protección de las personas objeto de la experimentación. La comisión identificó los siguientes principios, y así se publicó en el Informe Belmont cuatro años más tarde.<sup>45</sup>

Los tres principios fundamentales que emergen son:<sup>20</sup>

1. Respeto por las personas. Entendido como respeto a la autonomía.
2. Beneficencia, procurando el bienestar de las personas, minimizando los riesgos.
3. Justicia, es decir que las personas deben recibir un trato igualitario.

Posteriormente T. Beauchamp y J. Childress, en su libro *Principles of Biomedical Ethics*, utilizando la singularidad propuesta por David Ros, distinguen entre deberes "*prima facie*" y deberes reales, y establecen cuatro principios "*prima facie*": Autonomía, Beneficencia, No-maleficencia y Justicia". Distinguiendo claramente entre no-maleficencia y beneficencia; la no-maleficencia es un principio que tiene que ver con el principio<sup>20</sup> hipocrático de "*primum non nocere*", que se eleva de nuevo a deber ineludible en la práctica actual. La beneficencia se refiere a procurar el bien del paciente conduciéndolo a la curación, bien supremo en una moral naturalista. El problema de cumplimiento de estos principios aparece cuando existe conflicto entre ellos. Estos principios son ahora las piedras angulares de toda reflexión bioética.

**Principio de No-maleficencia.**- Obliga a no hacer daño a las personas y a tratarlas con igual consideración y respeto física y psicológicamente..

**Principio de Justicia:** Obliga a que todas las personas sean tratadas con al misma consideración y respeto en el orden social, y por lo tanto a igual asignación de recursos y oportunidades.

**Principio de Beneficencia:** Obliga a extremar los beneficios y disminuir los riesgos. A hacer el bien.

**Principio de Autonomía:** Consagra el derecho de todas las personas a tomar decisiones en todo lo que les afecta a ellos o su manera de vivir. Con el único límite del producir perjuicios a otras personas.<sup>9</sup>

Estos principios son considerados por los bioéticos americanos de igual rango y no establecen una prioridad jerárquica de ninguno de ellos, por lo tanto El problema es que el método apuntado no tiene reglas y las decisiones deben ser consensuadas. Por lo que es imprescindible la existencia de "Comités de Institucionales de Etica"

## METODO DE ANALISIS EN BIOETICA

¿ Es posible avanzar un poco mas? ¿Podríamos disponer de un método que nos permitiera hacer juicios éticos prudenciales, de la misma manera que realizamos juicios diagnósticos y terapéuticos en la practica clínica diaria?.

El profesor Diego Gracia, que dirige el departamento de Historia de la Ciencia de la Universidad Complutense y es uno de los pioneros de la implantación de la Bioética como disciplina en nuestro país, propone un método de análisis (Tabla 3) en el que se contemplan todos lo elementos de la estructura de la racionalidad ética: (17,19,20)

- \* Sistema de Referencia Moral
- \* Esbozo Moral
- \* Experiencia Moral
- \* Verificación Moral

Para él, los cuatro principios dan contenido material a otros dos principios más generales que constituye el Sistema de referencia Moral y que son:

Premisa Ontológica: *El hombre es un fin en sí mismo y como persona tiene dignidad y no precio.*

Premisa Moral: *En tanto que personas todos los hombres son iguales y merecen igual consideración y respeto.*

Con este Sistema de Referencia Moral no es difícil plantear un Esbozo Moral que contemple los principios que pueden ser importantes para que se respete tanto la

premisa ontológica como la ética. ( No hay que dejar de lado que el Decálogo, sería un esbozo moral, y la Declaración de los Derechos Humanos de la ONU, también). El Esbozo Moral definido por el prof. Gracia asume cuatro principios fundamentales, los definidos por Beauchamps y Childress como deberes "prima facie": No-maleficencia, Justicia, Autonomía y Beneficencia. Lo novedoso del Prof. Gracia es que los agrupa y categoriza en deberes de:

Nivel 1: Justicia y No-maleficencia, universales, ética de mínimos, ética del deber, a los que se nos puede obligar desde afuera y que suelen coincidir con el Derecho; y de

Nivel 2: Autonomía y Beneficencia, del ámbito de lo individual, ética de máximos, ética de la filantropía, que coincidiría con el ámbito de lo Moral.

El esbozo moral para que sea universalizable hay que probarlo en cuanto a sus consecuencias y esto es lo que constituye la:

#### Experiencia Moral

1. - De consecuencias objetivas o de Nivel 1
2. - De consecuencias subjetivas o de Nivel 2

El proceso se culmina con la Verificación Moral o la justificación. Si se contrasta un caso con la regla (esbozo moral), y estudiamos las consecuencias y se establece una excepción, hay que contrastar la excepción con el sistema de referencia antes de tomar la decisión final. (18,19)

Los principios de nivel 1 obligan a todos, los de nivel 2 solo serían exigibles por los demás solo cuando voluntaria y públicamente se han asumido <sup>42</sup>.

Este es el caso del Médico, desde el punto de vista de la ética, tiene obligación de cumplir los principios de nivel 1 como ciudadano y además como médico no haciendo prácticas contraindicadas (No-maleficencia) y tratando a sus pacientes por igual, independientemente de su condición, sexo o raza. Pero además, como es médico

voluntariamente, adquiere la obligación de cumplir los principios de nivel 2, respetando el derecho a la autonomía (consentimiento informado) y tratar a la gente con *bondad* y consideración (beneficencia). Recuerden lo que el Dr. Osler puntualizaba sobre la profesión médica: *“La medicina es un arte, no un negocio. Es una vocación, no un trabajo. Una vocación en la que el corazón debe ser usado como si fuera el cerebro”*

Este es el método que aplicaremos para valorar los aspectos éticos de la información a los pacientes.

## LA INFORMACION COMO PROCESO. EL DERECHO A NO SABER

La información a los enfermos es una parte de lo que se entiende por comunicación entre el médico y el paciente<sup>36</sup>. Esta comunicación es un proceso en el que intervienen varios elementos imprescindibles para que la comunicación se produzca: Código, Emisor y Receptor. El código es un acuerdo de significados que se establece entre el emisor y el receptor y es fundamental en el proceso de la información porque un determinado mensaje puede o expresión verbal puede significar cosas diferentes para el emisor y el receptor y nunca se establecerá una comunicación y se producirá desinformación.

En lo que nos ocupa, el emisor de información es el médico y su capacidad de informar correctamente dependerá de sus conocimientos, interés en informar, estado de ánimo y cansancio.

El receptor es el otro elemento fundamental y de él y su capacidad de descodificación, cultura, deseo de ser informado, preocupaciones, creencias y valores, dependerá el éxito final del proceso.

El médico tiene la obligación legal de informar al paciente según se especifica en la Ley General de Sanidad<sup>26</sup> en la que se recoge la carta de los deberes y derechos de los pacientes y en el artículo 10 especifica que “Todos tienen derecho a

que se les dé en términos comprensibles, a él y a sus familiares y allegados, información completa y continuada, verbal y escrita sobre su proceso, incluyendo diagnóstico, pronóstico y alternativas de tratamiento.”

Para algunos juristas, esta rotunda declaración del derecho a la información, así expresada, sin ninguna salvedad o excepción matizada, será de difícil cumplimiento.<sup>1,2</sup>

Ya advertíamos al principio de este escrito que resulta tan improcedente ocultar la verdad al paciente, base del principio de Beneficencia, como la tesis de que el paciente debe ser informado exhaustivamente de todas las posibilidades y consecuencias del tratamiento médico *lo cual sería difícilmente practicable y conduciría a una indeseable guerra fría entre juristas y médicos*<sup>2</sup>. Ya tenemos aquí el primer conflicto, la ley coloca el derecho a la información como un deber de nivel 1 (De lo público), y los propios juristas dicen que informar sí pero...<sup>2</sup>...

Los médicos lo resuelven a su modo y en la última versión de su Código Deontológico se dice: El paciente tiene derecho a toda la información. En ocasiones, según las consecuencias, será lícito ocultar la información en su totalidad o parte. ¿Es esta salvedad un atisbo paternalista?.

En la LGS, la obligación de informar va ligada al derecho del paciente de conocer las diferentes alternativas terapéuticas y conceder su consentimiento, que en el caso de las intervenciones, la LGS, exige que se dé por escrito.

Hasta aquí la legalidad. El cumplir con el mandato legal, sin matizaciones, puede ser agresivo, elusivo e innecesariamente cruel<sup>46</sup>. Ya hemos visto como es exigible a los médicos, el cumplir con el principio de Beneficencia, por lo tanto la información debe ser dada de manera que no produzca mas daño al paciente y en cantidad suficiente para que comprenda tanto el diagnóstico como las ventajas e

inconvenientes del tratamiento, incluso los efectos indeseables e inconvenientes que éste le puede provocar.

De esta manera el paciente podrá dar su consentimiento al tratamiento, porque otro de los derechos legales del paciente es el otorgar consentimiento informado antes de que se le aplique un procedimiento diagnóstico o terapéutico<sup>1, 6, 26,27</sup>.

## EL DERECHO A NO SABER.

En Bioética está aceptado ampliamente que el derecho del paciente a dar el consentimiento informado al tratamiento conlleva, al menos, dos importantes corolarios: El primero es el derecho a rechazar el tratamiento; el segundo el derecho a rechazar la información sobre su enfermedad como expresión del ejercicio de la autonomía<sup>23</sup>.

En caso de ejercer este derecho, es posible que el médico se enfrentara al hecho de que si cumple la normativa legal, e informa a un paciente que no quiere ser informado, atenta contra el principio de autonomía del paciente. Para algunos<sup>10,24</sup>, sin embargo, aunque el derecho a no saber, proviene precisamente del ejercicio de la autonomía, en ocasiones, puede constituir una irracionalidad, por lo que el médico estaría legitimado a dar información no deseada, con la intención de *promover la autonomía del paciente*<sup>7</sup>.

Además, cuando un paciente consiente a un tratamiento, sin tener información sobre su enfermedad, hace formalmente inválido el consentimiento informado que otorga, por lo que el médico al aplicar el tratamiento puede incurrir en agresión, puesto que el menosprecio del consentimiento informado convierte en ilícita la actuación del profesional por bien intencionada que sea, generando responsabilidad exigible jurídicamente<sup>23</sup>.



Para algunos autores americanos, el derecho a la información genera el deber de los pacientes frente a los médicos de dejarse informar, puesto que no puede otorgar consentimiento sin estar informado acerca de lo que consiente<sup>30</sup>.

.....*Continúa en el próximo número*

**Tabla 1: JURAMENTO HIPOCRATICO**

Juro Por Apolo médico, por Higía y Panacea, así como por todos los dioses y diosas, poniéndolos por testigos, dar cumplimiento en la medida de mis fuerzas y de acuerdo con mi criterio al juramento y compromiso siguientes:

- Tener al que me enseñó el arte en igual estima que a mis padres, compartir con él mi hacienda y tomar a mi cargo sus necesidades si le hiciese falta.
- Considerar a sus hijos como hermanos míos y enseñarles este arte de forma gratuita sin contrato ni compromiso.
- Hacerme cargo de la preceptiva, la instrucción oral y demás enseñanzas de mis hijos, de los de mi maestro y de los discípulos que hayan suscrito el compromiso y estén sometidos por el juramento a la ley médica, pero de nadie más
- Haré uso del régimen de vida para ayuda del enfermo, según mi capacidad y recto entender. Del daño y la injusticia le preservaré.
- No daré a nadie, aunque me lo pida, ningún fármaco letal, ni haré semejante sugerencia. Igualmente tampoco proporcionaré a ninguna mujer pesario abortivo. En pureza y santidad mantendré mi vida y mi arte.
- No haré uso del bisturí ni aun con los que sufre del mal de piedra. Dejaré esa práctica a los que la realizan.
- Al visitar una casa, entraré en ella para el bien de los enfermos absteniéndome de todo agravio o corrupción, en especial de prácticas sexuales con las personas, ya sean hombres, ya mujeres, esclavos o libres.
- Lo que en el tratamiento, o incluso fuera de él, viere u oyeren relación con la vida de los hombres, aquello que jamas deba divulgarse, lo callaré teniéndolo por secreto.
- Si soy fiel a este juramento y no lo quebranto, séame dado el gozar de mi vida y de mi arte, rodeado de la consideración de todos los hombres.
- Si lo violo y cometo perjurio, que me ocurra todo lo contrario.

## **BIBLIOGRAFIA**

1. - Asua Batarrita A. Tratamiento curativo sin consentimiento del paciente y responsabilidad penal. *Jano* 3-9 vol 48. 1114. Marzo 1995
2. - Barreiro AJ. Consentimiento informado y autonomía del paciente. *Jano* 1995; 3-9 vol 48. 1114.
3. - Baum M. Zilkha K. Houghton J. Ethics of clinical research: lessons for the future. *BMJ*. 1989; 299:251-3
4. - Beecher HK. Ethics and clinical research. *N Engl J Med* 1966; 273<sup>24</sup>: 134-60
5. - Berger R.L. Nazi science. The Dachau hypothermia experiments. *N Engl J Med* 1990; 332:1435-40a)
6. - Bueno Arús F. Valor jurídico de la voluntad del paciente en relación con el tratamiento médico y en especial con el tratamiento vital. *Jano*1995; 3-9 48: 1114.
7. - Brock E W. & Wartman S.A. When competent patients make irrational choices. *N.Engl.J.Med.* 1990; 332 :1595-1599
8. - Donabedian A. Continuidad y cambio en la búsqueda de la Calidad. *Salud Pública de Mexico* 1993; 35<sup>3</sup>
9. - Drane James.- Métodos de ética clínica. *Bol Of Sanit Panam* 1990; 108 :5-6
10. - Drane J. Competency to give an informed consent. *Jama* 1984; 252<sup>7</sup>: (925-927)
11. - Estapé J. y Estapé T. Looking for a better way to inform cancer patients. In *Information on Cancer Patient Diagnosis*. Fundación Científica de la Asociación Española contra el Cáncer. Madrid 1993
12. - Knight S.J.- Cancer communication: Information exchange between patients and physicians in the United States. In *Information on Cancer Patient Diagnosis*. Fundación Científica de la Asociación Española contra el Cáncer. Madrid Mayo 1993
13. - González Barón. M. Poveda J. Espinosa J. Espinosa E.- Information to the terminal patient: The bearable truth. In *Information on Cancer Patient Diagnosis*. Fundación Científica de la Asociación Española contra el Cáncer. Madrid Mayo 1993.
14. - González Barón M. Aspectos éticos en Oncología. En *Oncología Clínica* edd. González Barón M 1992 Mc GRAW-HILL - INTERAMERICANA DE ESPAÑA. Madrid
15. - González de Suso M J. Problemas éticos en investigación clínica. En *Metodología del Ensayo Clínico*. Ed García Alonso & Bakke. monografías Dr. Esteve. Barcelona Doyma 1991.
16. - Gracia Guillen D. Principios y metodología de la bioética. *Quadern CAPS* 1993; 19:7-17
17. - Gracia Guillen D. El ensayo clínico en Oncología. Problemas éticos. en *Revisiones en Cancer* 2, ed Díaz Rubio E. Madrid, Aran 1992
18. - Gracia D. Fundamentos de Bioética. Madrid Eudema Universidad 1989
19. - Gracia D. Procedimientos de decisión en ética clínica. Eudema Universidad, Madrid 1991
20. - Gracia D. El principio de No-maleficencia como fundamento de la ética médica. Madrid. Real Academia de Medicina, 1990
21. - Hans-Martin Sass. Pre-Nuremberg German Regulation concerning new therapy and human experimentation. *J. Jour Med Phill.* 1991; 8
22. - Holleb Al. Braun M. Conflictos éticos y pacientes Cancerosos. *Jano*, 1987 23: (789)1084-87.

23. - Hull R. Informed Consent: Patient`s rigth or patient`s duty? Jour Med and Phil. 1984. 360: 183-197.
24. - Levin J. Ethical and regulations of Clinical research. Baltimore. Urban & Schwarend 1986
25. - Levin J. La participación de pacientes con cancer en ensayos clínicos randomizados: Consideraciones éticas. Jano 1987; 23(789) 1103-1108,
26. - Ley General de Sanidad (ley 3/1986) BOE Abril 1986
27. - Ley del Medicamento (ley 25/1990) BOE 306 Diciembre 1990. Madrid
28. - Lizón J. Valoración ética de los ensayos clínicos de Oncología. Oncología, 1993; 16<sup>12</sup>: 489-493
29. - Lizón J. Etica y Ensayo Clínico en Oncología, en El ensayo clínico en Oncología edd. Diaz Rubio. 1995 Ergon SA. Madrid
30. - Lynn J. Elección entre tratamiento curativo y paliativo en los pacientes con cáncer. Jano 1987; 23: (792) 1441-1448.

## **Segundas líneas terapéuticas en el Cáncer de mama avanzado**

*Javier Cassinello Espinosa. Unidad de Oncología Médica. Hospital general de Guadalajara*

### **I. Introducción y definición del problema**

El cáncer de mama es un importante problema de salud a escala mundial. Es el tumor maligno más frecuente en el sexo femenino y comporta el 32% de todos los cánceres en este sexo. Cada año se diagnostican en el mundo 570.000 casos, aproximadamente, y su incidencia en los países en vías de desarrollo continúa en aumento. En la mayor parte de los países industrializados el carcinoma de mama es una de las más importantes causas de muerte por cáncer. En Estados Unidos constituye la causa de muerte más importante en mujeres entre los 40 y los 50 años de edad<sup>1</sup>.

El tratamiento sistémico adyuvante prolonga el intervalo libre de enfermedad y mejora la supervivencia global en el cáncer de mama locorregional. Sin embargo, el cáncer de mama metastático continúa siendo una enfermedad incurable que, aun con grandes variaciones al tratarse de una enfermedad muy heterogénea, su supervivencia oscila entre los 18 y 24 meses después del diagnóstico<sup>2</sup>.

En el cáncer de mama avanzado (CMA), la adriamicina, como agente único, produce un 53% de respuestas en primera línea y un 26% en segunda línea. En combinación, los esquemas con antraciclinas en primera línea- (FAC FEC)- alcanzan un porcentaje de respuestas del 55-80% con una duración de entre 10-18 meses. A su vez, las combinaciones clásicas tipo CMF inducen un 50-60% de respuestas con una duración que suele ser menor a 12 meses<sup>2</sup>.

El tratamiento quimioterápico de combinación en el cáncer de mama avanzado (CMA), en primera línea, suele incluir, por tanto, antraciclinas (adriamicina o 4-epirrubicina) como agentes más eficaces. Los esquemas terapéuticos que contienen estos agentes producen un elevado índice de respuestas y consiguen un tiempo de supervivencia mediano de 18 a 26 meses, moderadamente superior a los regímenes tipo CMF. Dada la incurabilidad del cáncer de mama avanzado, todas las pacientes, por definición, se harán tarde o temprano resistentes a las antraciclinas. Por consiguiente, la terapéutica de rescate constituye un área de primordial importancia en el cáncer de mama avanzado y debemos estudiar qué segunda línea, la más eficaz y menos tóxica, ofrecemos a nuestras pacientes. No olvidemos que en cáncer de mama avanzado pueden obtenerse, con segundas o terceras líneas, un beneficio clínico significativo con tasas de respuesta y supervivencia similares a las obtenidas en primera línea en el cáncer colorrectal o en el cáncer de pulmón no microcítico. No existe, por otra parte, un tratamiento considerado estándar en el CMA tras progresión a una primera línea terapéutica: las opciones disponibles son limitadas y van a conseguir pocas respuestas de larga duración, por lo que existe una necesidad urgente de incorporar nuevos agentes antitumorales para mejorar los resultados de la QT de segunda línea.

La incorporación de los nuevos agentes quimioterápicos - gemcitabina, virorelbina, paclitaxel, docetaxel -, amplía enormemente las opciones terapéuticas en este contexto y brinda la posibilidad de realizar más ensayos terapéuticos, buscando más eficacia con menor toxicidad.

Vamos a continuación a realizar una breve incursión sobre las opciones terapéuticas que podemos ofrecer a las pacientes que hayan progresado o que sean resistentes a las antraciclinas, en el cáncer de mama avanzado<sup>3</sup>.

## **II. Opciones terapéuticas en CMA refractario a antraciclinas: nuevos fármacos**

### Gemcitabina

La gemcitabina es un antimetabolito análogo a la citosina arabinósido que inhibe la replicación del DNA al bloquear sus mecanismos de reparación. Las experiencias en cáncer de mama son todavía escasas, aunque prometedoras. En el estudio de Carmichael et al<sup>4</sup> se incluyeron 26 pacientes con CMA previamente tratadas. El tratamiento consistió en 800 mg/m<sup>2</sup> cada semana por tres semanas y una cuarta de descanso; se produjeron 3 RC y 7 RP para una tasa de respuestas globales del 25% (IC 95%, 12.7-41.2%). La duración mediana de las respuestas fue de 13.5 meses (rango, 6-43+). La toxicidad hematológica consistió en neutropenia G3 (23% de los pacientes) y G4 (7%); la toxicidad no hematológica más importante fue la digestiva con náuseas/vómitos G3 en el 25% de los pacientes y G4 en el 7% de los mismos.

En otro trabajo de Spielmann et al se incluyeron 27 pacientes evaluables previamente tratados con antraciclinas a dosis de 1200 mg/m<sup>2</sup> semanales tres semanas de cada cuatro. Se obtuvieron 2 RC y 6 RP (RG del 29%). La toxicidad consistió en neutropenia G4 en 2 pacientes y trombocitopenia G3 en 1 paciente. Podemos concluir afirmando que la Gemcitabina es un agente prometedor en cáncer de mama avanzado resistente a antraciclinas. Por su escasa toxicidad hematológica es fácilmente combinable con otros agentes en este contexto y ya existen estudios en marcha en combinación con vinorelbina y otras drogas antineoplásicas.

### Vinorelbina

La vinorelbina (VRN) es un alcaloide semisintético de la vinca que inhibe la polimerización de los microtúbulos; esta actividad es menor sobre los microtúbulos

axonales por lo que induce menor neurotoxicidad que la vincristina. En primera línea consigue en el CMA un porcentaje de respuestas entre el 40 y el 50%.

*Vinorelbina como agente único.* Se han realizado numerosos estudios con dosis que oscilan entre 25 y 30 mg/m<sup>2</sup> de vinorelbina por semana, con descanso cada 2-3 semanas. Marty et al obtuvo 10 respuestas en 33 pacientes con 2RC y 8 RP ( RG del 30%) con una duración mediana de 21 semanas. Degardín et al trató 100 pacientes y consiguió 17 respuestas (RG, 17%; IC 95%, 8-23%) con 1 RC y 16 RP con una duración mediana de 5 meses. Palacio et al trató 22 pacientes evaluables y obtuvo únicamente 3 respuestas parciales (RG del 13,6%; IC 95%, 3-23%), si bien en 14 pacientes la vinorelbina se administró en tercera o ulterior línea terapéutica. La toxicidad más importante fue la hematológica con neutropenia G3-G4 entre el 51 y el 80% de los pacientes.

*Vinorelbina en combinación.* La vinorelbina se ha combinado en este contexto con numerosos agentes quimioterápicos:

a) *VNR + 5-FU:* Froudarakis et al en 16 pacientes a dosis respectivas de 30 mg/m<sup>2</sup> de vinorelbina y 750 mg/m<sup>2</sup> de 5-FU días 1-3 cada 3 semanas, obtuvo 5 RP (RG, 31%).

b) *VNR + MMC:* Agostara et al incluyó 40 pacientes a dosis respectivas de 25 mg/m<sup>2</sup> días 1,8 cada 21 días y de 10 mg/m<sup>2</sup> cada 4 semanas. Se obtuvieron 16 respuestas de 40 pacientes de las que 5 eran completas y 14 parciales (RG 40%; IC 95%, 32-48%). Vici et al con un esquema similar incluyó 60 pacientes y consiguió 24 respuestas, de las que 3 fueron completas y 21 parciales (RG 40%; IC 95%, 28-52%).

c) *VNR + paclitaxel:* Michelotti et al incluyó en este estudio 34 pacientes de los que 32 habían recibido previamente antraciclinas. La dosis de vinorelbina fue de 25 mg/m<sup>2</sup> días 1 y 8 cada tres semanas o días 1 y 3 también cada tres semanas; la dosis de paclitaxel fue de 135 mg/m<sup>2</sup> día 1. Se consiguieron 2 RC y 10 RP para unas respuestas



globales del 43% (I.C. 95%, 19-51%). La duración mediana de las respuestas fue de 5 meses. La toxicidad más importante fue hematológica: neutropenia G4 en el 64% de los ciclos con 9 pacientes con neutropenia febril y necesidad de filgrastim en el 43% de los ciclos; se constató también neurotoxicidad G2 en el 9% y G3 en el 3% de los ciclos; hubo mucositis G3 en el 3% de los ciclos. Fue necesario retrasar o suspender la dosis de VNR del día 8 en el 86% de los ciclos, mientras que este retraso o suspensión fue del 48% en el día 3 en el otro esquema de administración. Se están estudiando en el momento actual otras combinaciones de VNR con docetaxel sin que existan todavía datos actualizados sobre este esquema. La vinorelbina, como conclusión, es un agente útil y activo en pacientes con cáncer de mama resistente a antraciclinas: su actividad oscila entre el 16-33% como agente único y entre el 22% (con 5-FU) y el 43% (con paclitaxel) en combinación. Su toxicidad limitante de dosis es la hematológica, sobre todo cuando se combina con agentes con un perfil tóxico similar (paclitaxel).

### Paclitaxel

El paclitaxel, procedente del *Taxus brevifolia*, es el primero de una nueva familia de agentes con un singular modo de actuación: estabilización de los microtúbulos del huso mitótico. Esta actuación conduce a la muerte celular por alteraciones en la mitosis y por acumulación de los microtúbulos en forma de racimos, que impiden el normal funcionamiento de la célula. El paclitaxel presenta un aclaramiento no lineal y excreción biliar; su actividad y toxicidad es esquema-dependiente.

#### *Paclitaxel como agente único.*

El paclitaxel ha sido empleado como agente único en segunda línea; se han realizado estudios en este contexto a dosis entre 135 y 225 mg/m<sup>2</sup> día 1 cada tres semanas. Gianni et al obtuvo en 51 pacientes una respuesta global de 38%, de las que

7 fueron RC, empleando dosis de 175-225 mg/m<sup>2</sup> en infusión de 3 horas. Seidman et al consiguió unas respuestas del 32.8% en 51 pacientes a dosis de 200 mg/m<sup>2</sup> en infusión de 24 horas. Por su parte Abrams et al consiguió en 267 pacientes un porcentaje de respuestas del 23% de las que 4 eran RC y 36 RP, con dosis de entre 135-175 mg/m<sup>2</sup> en 24 h. La toxicidad más importante fue la hematológica.

#### *Paclitaxel en combinación.*

*Paclitaxel + 5-FU:* El paclitaxel se ha combinado en CMA refractario a antraciclinas, además de con vinorelbina, con 5-FU modulado con leucovorín. Klaassen et al trató 46 pacientes con CMA de los que 20 eran resistentes a las antraciclinas. La dosis de paclitaxel cada tres semanas fue de 135-175 mg/m<sup>2</sup> mientras que la dosis, con periodicidad semanal, de 5-FU/leucovorín fue, respectivamente, de 1.5-2.0 g/m<sup>2</sup> en infusión continua (IC) + 500 mg/m<sup>2</sup>. De los 20 pacientes refractarios respondieron 11 (55%) con respuesta parcial. Hubo neutropenia G4 en 14 ciclos y anemia G4 en 10 ciclos; a su vez se desarrolló diarrea G4 en 7 ciclos. Con un esquema similar Nicholson et al trató 34 pacientes de los que 19 eran resistentes a antraciclinas; la dosis de paclitaxel fue de 175 mg/m<sup>2</sup> en 3 horas y la de 5-FU de 350 mg/m<sup>2</sup> durante 3 días con 300 mg de leucovorín como modulador; respondieron 11 pacientes de los 19 incluidos (RG 58%), con una toxicidad moderada y similar a la descrita en el anterior estudio.

El paclitaxel en segunda línea en cáncer de mama resistente a antraciclinas consigue como agente único un rango de respuestas que oscila entre el 23 y el 38%; en combinación las respuestas obtenidas son de 43-58%.

#### Docetaxel

El docetaxel es un producto semisintético extraído de las hojas del tejo europeo, *Taxus Baccata*. Su actuación es similar al del paclitaxel, aunque induce una mayor

estabilización de los microtúbulos al tener mayor afinidad que por los mismos. La actividad del docetaxel no depende del esquema terapéutico y su toxicidad está en relación con la función hepática del paciente.

#### *Docetaxel como agente único.*

En segunda línea y como agente único, el docetaxel ha sido ensayado por numerosos autores. Valero et al obtuvo en 34 pacientes unas respuestas del 53% ( IC 95%, 35-70%), a dosis de 100 mg/m<sup>2</sup>. Ravdin et al consiguió en 35 pacientes un 57% de respuestas globales (IC 95%, 39-74%), con 3RC y 17RP. En ambos estudios la duración de las respuestas fue de 7-7.5 meses. La toxicidad más importante fue la neutropenia, que fue G4 en el 89.5%; la fiebre neutropénica se desarrolló en el 14% de los ciclos; se produjo también retención hídrica leve en el 43% de los ciclos. Bonneterre et al incluyó 51 pacientes con el mismo esquema terapéutico y obtuvo un porcentaje de respuestas del 31.6% (IC 95%, 18-49%), con una duración de 24 semanas; apareció neutropenia febril en 16 pacientes (7% de los ciclos) y retención hídrica G2 en 30 pacientes. Por último Van-Oosterom et al con 94 pacientes incluidos consiguió unas respuestas del 34% de las que 3 fueron RC y 29 RP.

#### *Docetaxel en combinación.*

A pesar de su reciente introducción en la clínica se han hecho estudios en combinación con docetaxel en este contexto.

*Docetaxel y cisplatino:* Llompert-Cussac et al trató 23 pacientes con 75 mg/m<sup>2</sup> de docetaxel y 80 mg/m<sup>2</sup> de cisplatino. Se obtuvieron 12 respuestas (60%) de las que 3 fueron RC.

*Docetaxel y 5-FU:* Sano et al observó 1RC y 8 RP en 19 pacientes tratados con 40-60 mg/m<sup>2</sup> cada tres semanas de docetaxel y 150-750 mg/m<sup>2</sup> de 5-FU en infusión de 120 horas.

De gran importancia es el ensayo fase III, presentado en 1997 por Nabholz et al en ASCO, que comparó la administración de docetaxel frente a la combinación de mitomicina C + vinblastina en pacientes con carcinoma de mama metastático resistente a las antraciclinas. La combinación mitomicina C + vinblastina es para muchos autores el tratamiento habitual de las pacientes refractarias a antraciclinas, antes de la aparición de la vinorelbina y de los taxoides. Las pacientes fueron randomizadas a recibir docetaxel a dosis de 100 mg/m<sup>2</sup> en infusión de 1 hora cada 3 semanas o la combinación de mitomicina C a dosis de 12 mg/m<sup>2</sup> cada 6 semanas y de vinblastina a dosis de 6 mg/m<sup>2</sup> en inyección directa también cada 3 semanas. El objetivo primario fue conocer el tiempo a la progresión de enfermedad (TTP); los secundarios fueron estudiar la tasa de respuestas conseguida en cada rama de tratamiento y establecer la seguridad, la calidad de vida y la supervivencia global de ambos tratamientos.

El TTP fue de 17 semanas para los pacientes en tratamiento con docetaxel y de 9 semanas para los pacientes en la rama de mitomicina C + vinblastina, con diferencia estadísticamente significativa ( $p=0.015$ ); el porcentaje de respuestas globales conseguido en la rama del docetaxel fue del 28% (IC 95%: 20-36%) frente al 13% (IC 95%: 7-21%) en la rama de la mitomicina + vinblastina. Cabe concluir de esta evaluación preliminar que el docetaxel consigue un TTP más largo y obtiene un mayor porcentaje de respuestas que la combinación mitomicina C + vinblastina en cáncer de mama avanzado resistente a antraciclinas.

A la vista de estos hechos cabe afirmar que docetaxel en segunda línea en cáncer de mama resistente a antraciclinas consigue, como agente único, un rango de respuestas que oscila entre el 19 y el 57%; en combinación las respuestas obtenidas son del 28-60% en este contexto.

**Tabla. Actividad de los nuevos agentes quimioterápicos en cáncer de mama avanzado utilizados en monoterapia:**

<b>Agente</b>	<b>1ª línea</b>	<b>2ª línea</b>
Docetaxel	51-67%	40-58%
Paclitaxel	30-62%	22-29%
Vinorelbina	41%	17-30%

### **III. Conclusiones**

Aunque no curable, el cáncer de mama avanzado es tratable tras progresión a una primera línea de tratamiento, Su sensibilidad a la quimioterapia permite que las pacientes obtengan un claro beneficio clínico de la administración de segundas líneas terapéuticas. La incorporación a la clínica de los nuevos agentes quimioterápicos recientemente investigados abre nuevas perspectivas en el tratamiento de esta devastadora enfermedad

En pacientes con cáncer de mama avanzado refractarios o resistentes a antraciclinas los agentes más activos son los taxoides. El docetaxel ha mostrado ser superior al esquema de segunda línea *clásico* mitomicina C + vinblastina en un extenso ensayo fase III. La actividad de los taxoides, sobre todo la del docetaxel, como agentes únicos, no difiere significativamente de la que muestran en combinación.

La vinorelbina es una droga activa que muestra mayor actividad en combinación que como agente único en este grupo de pacientes y que consigue interesantes resultados en combinación con mitomicina C y con taxoides.

Los datos sobre la gemcitabina, aunque prometedores, son todavía muy preliminares.

Cada vez se hace más necesario - y sobre todo en segundas líneas de tratamiento - que las decisiones terapéuticas que se adopten en el tratamiento del CMA estén basadas en estudios bien diseñados

### **Bibliografía**

1. McPherson K, Steel CM, Dixon JM. Breast cancer-epidemiology, risk factors and genetics. *BMJ* 1994; 309:1003-1006.
2. Henderson IC. Chemotherapy for metastatic disease. In Harris TR, Hellman S, Henderson IC, (eds.): *Breast diseases*. 2nd.ed. Philadelphia, PA, Lippincott, 1991, pp 604-665.
3. Luca Gianni. Anthracycline resistance: the problem and its current definition. *Semin Oncol* 1997; 24 ( Suppl 10):11-17.
4. Carmichael J, Possinger K, Phillip P, et al. Advanced breast cancer: a phase II trial with gemcitabine. *J Clin Oncol* 1995; 13:2731-2736.
5. Spielmann M, Kalla S, Llompart-Cussac, et al. Activity of gemcitabine in metastatic breast cancer previously treated with anthracycline-containing regimens. *Eur J Cancer* 1997; 33: (in press ).
7. Marty M, Extra JM, Dieras V, et al. A review of the antitumour activity of vinorelbine in breast cancer. *Drugs* 44 ( Suppl 4) 1992.
9. Degardín M, Bonnetterre J, Hecquet B, et al. Vinorelbina como tratamiento de rescate en el cáncer de mama avanzado. *Ann Oncol* 1994; 7:629-632.
10. Palacio I, de las Peñas R, Esteban E, et al. Vinorelbina como agente único en el tratamiento del cáncer de mama metastático en segunda línea. Estudio de fase II del Grupo Oncológico del Noroeste. *Neoplasia* 1996; 13:117-120
11. Froudarakis M, Catimel G, Guastalla JP, et al. Phase II study of navelbine and 5-Fluorouracil as second line chemotherapy in metastatic breast carcinoma. *Ann Oncol* 1992, Suppl.5. Abstract 343.
12. Agostara B, Gebbia V, Testa A, et al. Mitomycin C and vinorelbine as second line chemotherapy for metastatic breast carcinoma. *Tumori* 1994; 80:33-36.
13. Vici P, Di Lauro L, Carpano S, et al. Vinorelbine and mitomycin C in anthracycline-pretreated patients with advanced breast cancer. *Oncology* 1996; 53:16-18.
14. Michelotti A, Gennari A, Salvadori B, et al. Paclitaxel in combination with vinorelbine in pretreated advanced breast cancer patients. *Semin Oncol* 1996; 23:38-40.
15. Gianni L, Munzone E, Capri G, et al. Paclitaxel in metastatic breast cancer: a trial of two doses by a 3-hour infusion in patients with disease recurrence after prior therapy with anthracyclines. *J Natl Cancer Inst* 1995; 87:1169-1175.
16. Seidman AD, Reichman BS, Crown JPA, et al. Paclitaxel as second and subsequent therapy for metastatic breast cancer: activity independent of prior anthracycline response. *J Clin Oncol* 1995; 13:1152-1159.

17. Abrams JS, Vena DA, Baltz J, et al. Paclitaxel activity in heavily pre-treated breast cancer: a National Cancer Institute treatment referral center trial. *J Clin Oncol* 1995; 13:2056-2065
18. Flaassen U, Wilke H, Philippou P, et al. Phase I/II study with paclitaxel in combination with weekly high dose 5-FU/folinic acid in the treatment of metastatic breast cancer. *Proc Am Soc Clin Oncol* 1995; 14:122. Abstract 186.
19. Nicholson B, Paul D, Hande KR, et al. A phase II trial of paclitaxel, 5-FU and leucovorin in metastatic breast cancer. *Proc Am Soc Clin Oncol* 1996; 15:102. Abstract 72.
20. Valero V, Holmes F, Walters RS, et al. Phase II trial of docetaxel: a new, highly effective antineoplastic agent in the management of patients with anthracycline-resistant metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 1995; 13:2886-2894.
21. Ravdin PM, Burris III HA, Cook G, et al. Phase II trial of docetaxel in advanced anthracycline-resistant or anthracenedione-resistant breast cancer. *J Clin Oncol* 1995; 13:2879-2885.
22. Bonnetterre J, Guastall JP, Fumoleau P, et al. A phase II trial of docetaxel in patients with anthracycline-resistant breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 1995; 37 ( Suppl 89): Abstract 305.
23. Van-Oosterom AT, Dieras V, Tubiana-Hulin, et al. Taxotere in previously treated patients with metastatic breast carcinoma: stratification for anthracycline resistance. *Proc Am Soc Clin Oncol* 1996; 15:141. Abstract 231.
24. Llompart-Cussac A, Spielmann M, Dohollou N, et al. Cisplatin-Taxotere phase I/II trial in patients with anthracycline-resistant advanced breast cancer. *Proc Am Soc Clin Oncol* 1997; 16: 180. Abstract 629.
25. Sano M, Adachi I, Watanabe T, et al. A phase I/II study of docetaxel in combination with continuous infusion of fluorouracil with advanced or recurrent breast cancer. *Proc Am Soc Clin Oncol* 1997; 16: 189. Abstract 665.
26. Nabholz JM, Thuerliman B, Bezwoda WR, et al. Taxotere vs mitomycin C-vinblastine in patients with metastatic breast cancer who have failed an anthracycline containing regimen: preliminary results of a randomized phase III study. *Proc Am Soc Clin Oncol* 1997; 16: 148. Abstract 519.

## TRATAMIENTO DEL CANCER AVANZADO DE CABEZA Y CUELLO

*Juan J. Bretón García. Sección de Oncología Médica, Hospital "Carlos Haya", Málaga*

### Introducción

Comúnmente, se conoce como cáncer avanzado de cabeza y cuello (CCC) a los tumores malignos de la vía aérea aerodigestiva superior, desde el labio hasta la laringe, así como a los derivados de las glándulas salivares y de los senos paranasales y excluyendo tiroides, linfomas y metástasis de otros órganos, Histológicamente se trata en su mayoría de cánceres de tipo epidermoide, en mucha menor proporción adenocarcinomas, y existe un tipo particular, el linfoepitelioma o indiferenciado nasofaríngeo <sup>1</sup>. En hombres suele representar la segunda causa de mortalidad, siendo su incidencia mayor en áreas determinadas, con elevado consumo de alcohol, tabaco y escasa higiene oral, que son los factores de riesgo más importantes, excepto en el caso de la nasofaringe, en el que se invoca la etiología vírica, siendo muy frecuente en Oriente, asociado a la infección por virus de Epstein-Barr <sup>2</sup>

En España, los datos disponibles indican una mayor incidencia y mortalidad de los tumores asociados con el consumo de tabaco y bebidas alcohólicas (cáncer de pulmón, vejiga, laringe y esófago) en dos áreas de alto riesgo: una en la costa cantábrica y otra en las provincias de Andalucía Occidental (Cádiz, Málaga, Huelva y Sevilla). En estas zonas, la mortalidad hombre:mujer es superior a 6. La diferencia es especialmente importante en el cáncer de laringe con una razón hombre: mujer de 33:1 <sup>3</sup>. Se han encontrado algunas anomalías cromosómicas importantes en el CCC así como pérdida de cromosomas 3p, 5q, 8p, 9p, 18q, and 21q. Las pérdidas de 3p21 han sido encontradas también en cáncer de pulmón y se piensa representan progresivos estadios de desdiferenciación hacia la neoplasia maligna.



Algunos datos sugieren que la pérdida de 18q comporta un peor pronóstico <sup>4</sup>. También se invoca en su génesis el papel de factores de crecimiento transformantes como TGF- beta, que pudiera estar implicado en la evolución maligna. <sup>5</sup> También se ha descrito activación de Ciclina D1 o la inactivación de p-53 <sup>6</sup>. La telomerasa se ha encontrada activada en tejidos leucoplásicos y en el 90% de líneas celulares de CCC en fumadores. Es interesante señalar que se ha encontrado una mutagenicidad aumentada a la exposición con bleomicina en líneas celulares de pacientes con cáncer frente a controles sanos. <sup>7</sup> En la India y Sudamérica se han seguido familias con alta incidencia de CCC, y los autores que han estudiado alguno de estos casos sugieren que a causa del CCC familiar podría deberse a la exposición a virus del papiloma, ya que el riesgo de CCC en parientes de mujeres afectas de cáncer ginecológico era hasta de 11,7 <sup>8</sup>. Sin embargo, el número de casos estudiado es muy pequeño y existía en muchos excesivo consumo de alcohol y tabaco.

## **Clasificación**

La estadificación se basa en los Criterios Internacionales del sistema TNM, en el que la categoría T varía según diversas localizaciones, siendo la N común a todos. Dentro de la Clasificación Internacional de Enfermedades para Oncología - ICD-O 2ª Edición, 1995 (Traducción española, 1996) comprende los códigos topográficos C-00 a C-14, (cavidad oral y faringe) y el C-32 (Laringe). En la anterior edición, ampliamente usada hasta ahora, los códigos eran 140 a 149 y 161, respectivamente (Tabla 1).

**Tabla 1: Clasificación Topo y Morfológica del Cáncer de Cabeza y Cuello.  
(OMS, 1995)**

<u>Topografía:</u>	
C00	Labio
C01	Base de lengua
C02	Otras lengua
C03	Encía
C04	Suelo de Boca
C05	Paladar
C06	Otras Boca
C07	Parótida
C08	Otras gl. Salivares
C08	Amígdala
C10	Orofaringe
C11	Nasofaringe
C12	Seno piriforme
C13	Hipofaringe
C14	Localizaciones mal definidas
C32	Laringe
<u>Morfología:</u>	
M-8480/3	Adenocarcinoma
M-8070 /3	Carcinoma epidermoide
M-8071/3	Idem queratinizante
M-8051/3	C. verrucoso
M-8940/3	Tumor maligno de gl. Salivar

## **Generalidades de tratamiento**

En estadios iniciales, tanto la extirpación quirúrgica como la radioterapia pueden ofrecer tasas de curación similares, que llegan hasta el 80% con ambas modalidades <sup>9</sup>. Desgraciadamente mas de la mitad de los pacientes debutan en estadios avanzados, en los que la curación es inferior al 10 o 15%, siendo la recurrencia local la regla en los dos primeros años. así como la posibilidad de desarrollo de segundos primarios en un 20-30% de los casos en la misma región o en pulmón o esófago <sup>10</sup>

## **Tratamiento de la enfermedad avanzada**

El tratamiento clásico del CCC es la extirpación quirúrgica radical o la Radioterapia (RT) externa y/o intersticial, lo que en estadios iniciales, permite en muchas ocasiones unos mejores resultados estéticos o funcionales sin comprometer la curación.

El tratamiento del CCC avanzado (CACC) constituye uno de los problemas clínicos habituales en la practica oncológica diaria, y por ello se han diseñado diversas estrategias de empleo de Cirugía, Radioterapia y Quimioterapia. Además, existen variaciones muy importantes en el comportamiento, pronóstico y respuesta al tratamiento entre diversas localizaciones, lo que ha llevado a diseñar diferentes abordajes para cada una de ellas. Así, se suele considerar de modo diferente a los tumores de la cavidad oral y de la faringe, los de la laringe y el linfopitelioma y los tumores indiferenciados de la nasofaringe. Es particularmente de mal pronóstico el cáncer del seno piriforme, que por su riqueza y proximidad de drenaje linfático, hasta

en un 40% de casos se acompaña de diseminación ganglionar, y entre 20-25 % de metástasis a distancia <sup>11</sup>.

Clásicamente, en los casos operables en los que se presumía enfermedad residual, (invasión estructuras y/o afectación ganglionar) se ha empleado la radioterapia, lo que aumenta el control local. En otras ocasiones, la RT se ha usado previamente, en un intento de conseguir la resecabilidad o de modo paliativo en los irresecables. La asociación de Cirugía y RT se sigue considerando el tratamiento básico del CACC. Aun a pesar de lograr el control local, mas del 50% de pacientes desarrollan recurrencia local en las localizaciones mas frecuentes, que son la faringe y laringe. Parece quedar establecido que la RT postoperatoria es más eficaz que preoperatoria, como se comunica en varios ensayos del Radiation Therapy Oncology Group y otros, tanto en términos de control local como de supervivencia <sup>12,13</sup>

En el Cancer de cavidad oral, base de lengua y paladar existen diversas combinaciones de cirugía y radioterapia externa y/o intersticial que producen frecuentemente el control local. En estas localizaciones, dada su fácil acceso a la inspección no instrumental, es frecuente su diagnóstico en estadios precoces. Para el oncólogo son de particular interés por su frecuencia el CACC de hipofaringe, nasofaringe y laringe. La Quimioterapia ha venido en la última década a incorporarse a las medidas clásicas en forma de diversas combinaciones. Inicialmente era usada en casos recurrentes o metastásicos, siendo el Metotrexate con o sin intento de “reclutamiento” con vincristina, así como la Bleomicina los fármacos empleados. Estos obtenían unas respuestas un 10 - 20% sin prolongación evidente de supervivencia, siendo su papel meramente paliativo de síntomas. Otros citostáticos mostraban una actividad marginal, como Adriamicina o ciclofosfamida. Cuando se desarrolló el Cisplatino (CDDP), esta droga pronto se mostró como la más activa en el tratamiento

del CACC. A principio de los 80, se comunicaron tasas de respuestas entre el 70-80% de respuesta en pacientes no tratados previamente con una combinación de Cisplatino y 5-FU que se ha convertido en clásica. Al reproducir otros autores este esquema, las respuestas suelen oscilar alrededor del 60-70%. siendo del 20-30% en tumores recurrentes <sup>14</sup> Por dicho motivo se comenzó a pensar que tendría un importante papel su administración de modo regular previamente a terapia definitiva RT o quirúrgica.

### **QT de inducción y adyuvante:**

Con el empleo de QT basada en Cisplatino y 5-FU se comenzaron a obtener unas tasas de resecabilidad cercanas al 30%, y en los casos irresecables, un incremento de hasta un 20% en el número de esas respuestas al emplear posteriormente la RT. Sin embargo, cuando se realizaron trabajos comparativos como el del Head and Neck Contract Program <sup>15</sup> en el que se compara la asociación de QT + RT o cirugía con o sin QT posteriormente, frente al tratamiento habitual (RT o Cirugía) no se encontraron diferencias significativas en supervivencia. Este trabajo es discutible ya que se empleó solo un ciclo con CDDP y Bleomicina, y en el grupo que recibió QT posterior, se comprobaron menos metástasis a distancia. Pero posteriormente, otros estudios mejor diseñados han fallado para demostrar de modo general una ventaja con la incorporación de QT previa a terapia habitual <sup>16</sup>. No obstante, algún trabajo, como el de Pacagnella, <sup>17</sup> arroja resultados más positivos, lo que hace pensar que podría existir un subgrupo de pacientes que se beneficiaría de esta modalidad, y que debe ser identificados en un amplio estudio aleatorizado. Si excluimos de los ensayos el Cancer de Nasofaringe, existen al menos 6 estudios bien diseñados de QT de inducción, alguno junto con QT complementaria en los que no se ha demostrado aumento de supervivencia significativa, pero sí disminución de la recurrencia local: (Tabla 2)

En cuanto al empleo de QT complementaria, un metaanálisis <sup>18</sup> de los resultados de 54 ensayos aleatorizados de quimioterapia complementaria en Cáncer de cabeza y cuello sugiere que la quimioterapia puede incrementar la supervivencia absoluta alrededor de un 6.5% (95% IC 3.1-9.9%). La “odds ratio” a favor de la QT fue de 1.37 (95% IC 1.24-1.5). Cuando se analizó el empleo de monoquimioterapia simultáneamente con RT se obtuvo un incremento de supervivencia del 12.1% (95% IC 5-19%). Con respecto a la QT empleada de modo previo su beneficio fue menor: un 3.7% (95% IC) estos resultados sugieren que es muy probable que la QT empleada en los pacientes adecuados y del modo óptimo incremente de manera general la supervivencia en el CACC. No obstante, un reciente estudio aleatorio del grupo americano de Radioterapia Oncológica con 448 pacientes no encontró diferencias significativas en CACC estadio III operado, comparando RT sola frente a RT + QT postoperatorias <sup>19</sup>

### **Cáncer de Laringe:**

Parece demostrado que la QT de inducción juega un papel muy importante en la conservación de la laringe, como se estableció en un estudio “clásico” de la administración de Veteranos <sup>20</sup> y otro del grupo Europeo EORTC <sup>21</sup>. En otro estudio de la A. de Veteranos ya citado <sup>16</sup>, se comparaba la evolución de pacientes con cáncer laríngeo sometidos a QT con CDDP y 5FU seguido de RT frente a aquellos que se trataban con Cirugía radical y RT postoperatoria. Se obtuvieron unas tasas de Respuesta del 98 %, siendo un 49% completas, y la supervivencia no fue significativamente distinta. En total se pudo preservar al 64 % del grupo que recibió RT y QT (Tabla 3) A partir de estos estudios la práctica habitual en cáncer de laringe avanzado en muchos centros europeos y en EE.UU. es ofrecer la preservación. En un

estudio aleatorio francés se abordó la conservación en pacientes con cáncer de la hipofaringe, aunque la droga empleada fue carboplatino en vez de CDDP <sup>22</sup>. De nuevo, la EORTC confirmó la posibilidad de preservación en otro estudio aleatorizado, pero con la diferencia de que se incluía en tratamiento conservador con RT únicamente aquellos casos que obtenían RC tras 2 ciclos de QT <sup>23</sup>

### ***Variantes de la QT de Inducción***

Salvo en los estudios iniciales, que incorporaban generalmente Bleomicina, Vincristina, y Metotrexate, prácticamente todos los tratamientos de QT de inducción e los últimos diez años se han basado en la asociación de CDDP+ 5-FU. Aunque ha habido intentos de sustituir CDDP por Carboplatino y 5-FU por pirimidinas fluoradas orales, los resultados han sido inferiores <sup>24</sup> y en el caso de la pirimidinas fluoradas existen a veces serios problemas para la ingesta del medicamento por estos pacientes.

Se ha ensayado también la modulación del esquema CDDP-5FU, con el ácido folínico, comunicándose por el grupo de la Univ de Chicago un incremento de las remisiones, lo que ha podido ser también reproducido de modo mas o menos generalizado <sup>25</sup> sin embargo, el esquema resulta ser muy tóxico y no se ha traducido en un incremento de la supervivencia. También se intentó asociar con interferón- alfa, junto a ácido folínico, y aunque se han comunicado tasas de respuesta impresionantes, no se consiguió tampoco un beneficio neto en supervivencia <sup>26</sup>. Mas adelante se discute el papel de nuevas drogas.

### **Cáncer de la Nasofaringe**

En el linfopitelioma de nasofaringe es donde la QT de inducción ha obtenido sus mejores resultados. Aunque los estadios iniciales pueden ser curados con RT, es

muy poco frecuente su presentación, mientras que lo usual es encontrar estadios avanzados, de comportamiento muy agresivo. La QT de inducción obtiene tasas de respuesta cercanas al 90%, y la consolidación de la respuesta con RT permite la curación en un número importante de pacientes. Aunque inicialmente, en uno de los estudios aleatorios no se informaba de beneficios en supervivencia <sup>27</sup>, éste incluía a muchos pacientes con enfermedad en estadios precoces, los cuales no son probables que se beneficien de la QT. En una serie corta, pero con un buen diseño, Cvitkovic demostró que la inducción con Platino, Epirrubicina y Bleomicina mejora la supervivencia en casos realmente avanzados comparada con RT sola<sup>28</sup>. Otro Grupo Intenacional encontró mejores resultados en un estudio al azar con las mismas drogas <sup>29</sup>. En este mismo sentido, un estudio de la RTOG que comparaba CDDP durante la RT seguido de 3 ciclos de CDDP y 5FU tras finalizar, frente a RT sola <sup>30</sup>, debió suspenderse tras valorar a 138 pacientes ante la evidente diferencia mostrada tanto en supervivencia libre de enfermedad (52 vs 13 meses) como global a dos años (80% vs 55%) a favor del brazo que empleaba QT. Todos estos resultados sugieren que el tratamiento del cáncer de nasofaringe en estadio II o IV con RT únicamente no es adecuado y que la combinación QT y RT ya sea en forma de inducción o concomitante debería ser recomendada de modo rutinario.

### **Modificaciones de la Radioterapia**

Se ha intentado incrementar el control local por medio del llamado “hiperfraccionamiento”, administrando dos o tres dosis bajas diarias. Otra modalidad es la RT “acelerada”, en los que se trata de incrementar la dosis total. Estos esquemas resultan ser muy complicados de aplicar por las Unidades Hospitalarias,



frecuentemente son muy tóxicos, sobre todo si se asocian a QT y tampoco su empleo se ha visto acompañado de prolongaciones significativas de la supervivencia<sup>31-33</sup>.

## **RT y QT simultáneas**

El empleo simultáneo de RT y QT parece actualmente el más prometedor método de tratamiento, y se basa en la sinergia entre las dos modalidades y con la ventaja de acortamiento del tiempo de tratamiento. Se han diseñado dos acercamientos:

### **1. - Dosis bajas de QT, agente único:**

Se han empleado numerosos agentes, como 5FU, CDDP, Hidroxiurea, metotrexate, Paclitaxel, etc. Entre diversos estudios empleando Bleomicina, ninguno demostró ventajas apreciables de modo claro, excepto en uno<sup>34</sup>. En el caso de 5-FU se ha comunicado aumento de supervivencia en intervalo libre de enfermedad y en dos de ellos, de la supervivencia<sup>35</sup>. Empleando CDDP y RT se encontraron datos positivos en un estudio de tratamiento adyuvante. En todos estos estudios la regla fue el incremento de toxicidad en el grupo de QT+RT.<sup>36</sup>

### **2. - Dosis altas de QT:**

En estos casos la toxicidad se incrementa notablemente, por lo que frecuentemente se ha debido interrumpir el tratamiento o modificar la dosis; intentado disminuir esa toxicidad se ha usado la llamada "QT+ RT alternante", aunque con la teórica desventaja de la pérdida de efecto de la RT si se demora su administración<sup>37</sup>. En cinco estudios, en los que se compara un esquema alternante o simultáneo frente al secuencial, se encontró mayor supervivencia o intervalo libre en las modalidades concomitantes (Tabla 4). Se ha comparado también el uso de QT+ RT simultánea o

alternante frente a RT sola, encontrando en al menos 4 ensayos aumento de supervivencia con el esquema simultáneo, que fue significativo en 2 de ellos (Tabla 5).

### **Nuevas drogas y modalidades de tratamiento:**

Además de Carboplatino, drogas como Paclitaxel, Vinorelbina o Gemcitabina en combinación con Cisplatino, han ofrecido recientemente resultados comparables la combinación clásica CDDP-5-FU en enfermedad avanzada, Aunque hay algunos estudios tanto en modalidad neoadyuvante como simultánea a la RT, aun queda por establecer su acción frente a las combinaciones clásicas. Paclitaxel ha venido a mostrarse como una de las drogas más activas en el CACC, siendo pronto introducida en los esquemas de tratamiento simultáneo. Dado su mecanismo de acción, que es específico de fase, se ha considerado que su empleo sería idóneo en infusión continua durante la administración de RT. Estudios en fase I confirman la potenciación de la RT en varios tumores sólidos<sup>38</sup> También se comunicó que no se alcanzaba dosis limitante hematológica en su empleo semanal hasta 90 mg/m, siendo la mucositis la causa de la suspensión del tratamiento en dos casos de 14<sup>38</sup>.

En la Tabla 6 se exponen los estudios recientes con Paclitaxel solo, junto a otras drogas o con RT simultánea<sup>39-41</sup>.

Vinorelbina es otra droga prometedora en el CACC, dado su efecto sinérgico junto a CDDP, ya observado en otros tumores escamosos, como cáncer de pulmón, habiendo estudios con alentadoras respuestas, y sobre todo con baja toxicidad<sup>42</sup>. Es particularmente interesante su asociación con 5-FU o pirimidinas fluoradas orales<sup>43</sup>.

Gemcitabina ha mostrado alta actividad en cáncer no microcítico de pulmón, y ha sido ensayada también en CCC con alentadoras tasas de respuesta, aunque es pronto para valorar su efectividad frente a otros esquemas. Ocasionalmente se ha comunicado

respuesta a la combinación de otras drogas, como Ifosfamida, Docetaxel, Trimetrexate, y otras.

Un fascinante campo en terapia antitumoral lo constituye la “transfección génica”, en la que se utiliza un vector, generalmente un virus inocuo, para incorporar un gen supresor reprimido en la misma, e inducir la muerte celular en las células tumorales de modo selectivo. En CACC se han utilizado adenovirus que tienen la capacidad de destruir selectivamente células tumorales con p53 deficiente <sup>44</sup>

### **Prevención :**

En 1970 se comunicó que la ingesta de Vit. A se asociaba con una menor incidencia de cáncer, y entre ellos los de cabeza y cuello (44,45). La Vitamina A fue reconocida como tal en 1913 y su papel como preventiva de un considerable número de neoplasia ha sido objeto de numerosos estudios. Se han identificado diversos componentes: la vitamina preformada, presente en comida de origen animal y la provitamina (vegetales), estando entre ellos los *retinoides*, a los que se atribuye un papel importante en la maduración celular. Varios tipos de retinoides se han mostrado activos para revertir transformaciones malignas en tumores de animales de experimentación. La mayor actividad se observa con los productos ATRA (ácido transretinoico “total”), 13cRA (ácido 13 cis retinoico). 4HPR, o 9cRA. Su adición a otros agentes ofrece efectos sinérgicos, como en cáncer de mama junto a Tamoxifen. (46) Su mecanismo de acción parece similar al de las hormonas, precisando de la unión a un receptor celular. Estos receptores actúan sobre el DNA activando o suprimiendo genes que conducen a la apoptosis o diferenciación celular<sup>47,48</sup>. Hasta la fecha se han sintetizado más de 1.000 retinoides. Su efecto más dramático en clínica se ha visto en

la leucemia aguda promielocítica.<sup>49</sup> Se ha mostrado también su actividad en leucoplasia oral. En un estudio al azar, frente a placebo, se empleó 13cRA, a altas dosis seguido de mantenimiento con caroteno o retinoides. El grupo que recibió retinoides, experimentó una menor proporción de cáncer<sup>50</sup>. El retinoide 4HPR está evaluándose actualmente y parece tener un alto poder preventivo en leucoplasia<sup>51</sup>. Los retinoides exhiben también toxicidad, como ceguera nocturna, poder teratogénico, elevación de lípidos plasmáticos, cefalea, sequedad mucosa, leucocitosis y “síndrome retinoide”, similar a reacción inmune con distress e infiltrados pulmonares.

Existen varios ensayos en fase III que valoran la acción de diferentes retinoides en CACC, y en los que se valora la prevención de segundos primarios. Actualmente están en marcha al menos 3 estudios aleatorios en Europa, USA y Canadá para evaluar el papel de los suplementos dietéticos de beta carotenos y Vit E en la prevención de segundos primarios de la vía areodigestiva. En ellos se verá su potencial en profilaxis del CACC.

### **Conclusiones (Figura 1):**

- En el CACC el tratamiento “estándar”, en líneas generales, sigue siendo la Cirugía y la Radioterapia. Particularmente en el cáncer de lengua y cavidad oral, la RT puede conseguir mejores resultados estéticos sin comprometer la supervivencia. Sin embargo, podemos efectuar algunas recomendaciones de tratamiento, basadas en recientes trabajos empleando combinación de estrategias:

- En cáncer de la nasofaringe y en Estadio III-IV, parece indicado, de modo habitual, la QT de inducción o combinada con RT, pudiendo estar seguida de QT adyuvante.
- En Cáncer de laringe y de la hipofaringe:

La elección de un esquema de tratamiento en el cáncer de laringe depende de varios factores:

1. Si hay enfermedad voluminosa (T4, N > 6 cm o bilateral) o afectación de hipofaringe: Cirugía radical + Disección Radical cervical + RT
2. Si hay enfermedad voluminosa, pero el primario esta confinado a la laringe, o en casos N0: puede emplearse QT de inducción seguida de RT con o sin disección cervical según cada caso. En caso de no obtener Respuesta a la QT, debe emplearse cirugía.
3. - En lesiones grandes o que afectan cartílago o p. blandas, la RT debe incluir en el campo el estoma traqueal, ya que es frecuentemente el lugar de recaída.
4. - Es probable que el tratamiento de elección en todas las localizaciones, sea administración simultánea de QT+RT, quizá con drogas con menor toxicidad, y con QT adyuvante posterior. Ello debe confirmarse en grandes estudios aleatorios
5. - Los esquemas modificados de Radioterapia son de gran complejidad y no parecen ser netamente superiores a los convencionales.
4. - En el campo de la profilaxis, además del abandono de los hábitos tóxicos, los retinoides parecen tener un papel muy prometedor
5. - Por último, los avances en terapia génica y anticuerpos monoclonales ofrecen un apasionante campo para el futuro.

**Tabla 2. Estudios aleatorios de QT de inducción:**

Autor (Nº casos)	QT inducción	QT adyuvante	Resultados
HNCP (462)	P-Bleo x 1	P x 6	<ón mts distantes
Schuller (158)	CBMV x 3	-	Mediana 30% vs 18%
Veteranos (332)	PF x 3	-	64 % preservación laringe
Pacagnella (257)	PF x 4	-	> sup, en subgrupos
Laramore (448)	PF x 3	-	<ón mts distantes
Cvitkovic	PEB x 3	-	Solo para nasofaringe

**Tabla 3. Estudios Fase III de preservación de Laringe**

Autor	Nº	Esquema	Localiz	% Conserv.	Sup.a 2 años %
Jacobs	30	PF	Todas	40	53
Demark	71	PF	Lar/hipof	52	93, laringe
Karp	35	PB/PF	Idem	57	50
Urba	42	PF	Todas	100 lar.	26,8 (mediana)
Pfister	40	Pv/PF	Laringe	68	58

**Tabla 4. Diversos estudios emplando QT alternante o secuencial**

Autor	Nº	QT	Intervalo I.	Super. Toxic	
SECOG	267	BL MCH VBL	AI 37% S 28 %	37% 36	Alt> sec
Merlano	116	Vbl Mch Blm	A 22 S 14	22 10	Alt>S
Adelstein	48	PF	Sim 60 Sec 39	68 43	S> seq
Pinnaro	93	P PF	Sim 20 Seq 16	16 11	Id
Taylor	214	PF PF	Sim 17 Seq 13	20 20	Id

**Tabla 5. - Estudios comparativos frente a RT unicamente**

Autor	Nº	QT	Brazos	Sup. mediana	"p"
Bezwoda	58	7 drogas	Sim+ 70Gy 70 Gy	Sim 36 sem RT 18 "	Sig
Keegan	51	PF	Sim + 60 Gy bid 60 Gy bid	Sim 97/38 RT 93/26	
Merlano	157	PF	AI + 60 Gy 70 Gy	Alt 24 % 5 a. RT 10%	Sig
Keane	212	Mit, FU	Sim + 50 Gy 50 Gy	Sim 2,7 a. RT 2,7 a.	
Haddad*	67	P-FU	Sim + 70 Gy 70 Gy	Sim = RT	N/S

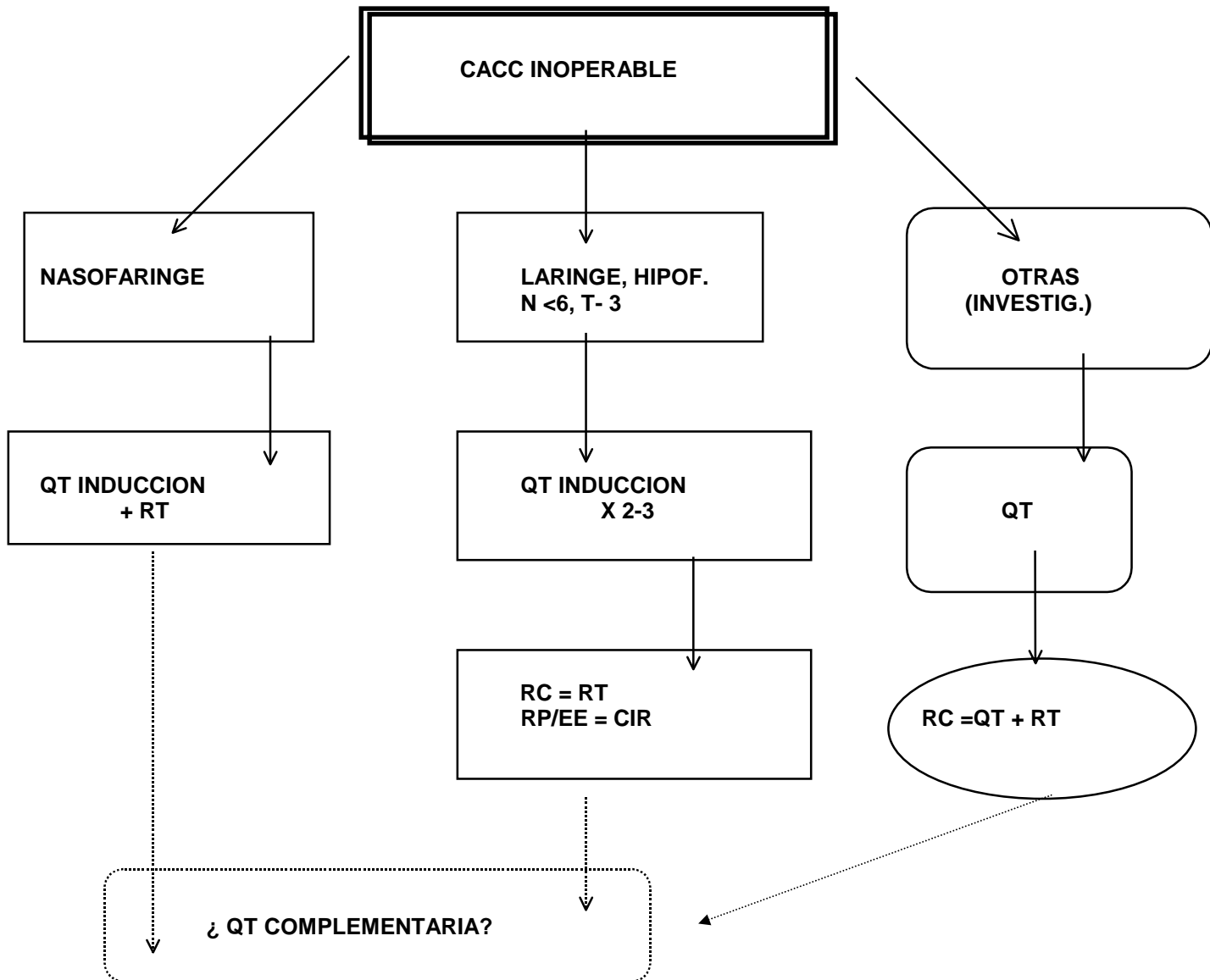
\* Dosis bajas en Sim

**Tabla 6. Estudios con Paclitaxel en Cáncer de Cabeza y Cuello**

Autor (Nº)	Drogas	RT	Resp	Toxic	Coment
Haraf (39)	PCT/FU/HU infusion cont Escalada dosis 5-20 mg/d	Sim	95%	Mucos - Neutr	
Conley <sup>13</sup>	PCT 40-45/sem CBCDA 100/m/s	Sim	8/11	Mucos Neutro	Recom. Dosis 40
Hit <sup>28</sup>	PCT 175-300 CDDP 75/m +/- G-CSF	No	77%(10 RC)	No dosis Limit hemat.	
Fontritas <sup>25</sup>	PCT 200 CBCDA, AUC 7 mg/min/ml	No	20% RC	Neutr Mucositis	



**Figura 1. Diagrama de posible actuación en Cáncer Avanzado de Cabeza y Cuello**



Rp= Remisión parcial. EE= Enfermedad Estable. CIR= Cirugía.

## Bibliografía

1. - Spits MR: Epidemiology and risks factors for head and neck cancer. *Semin Oncol* 1995. 21: 281-288.
2. - Henle G, Henle W: Epstein-Barr virus specific IgA serum antibodies as an outstanding feature of nasopharyngeal carcinoma. *J Natl Cancer Inst.* 17: 1-7, 1976.
3. - Atlas de mortalidad por cáncer en España. Publicación "on line". <http://www2.uca.es/hospital/atlas/introdu.html>
4. - Van Dyke DL, Worsham MJ, Benninger MS, Krause CJ, Baker SR, Wolf GT, Drumheller T, Tilley BC, Carey TE. Recurrent cytogenetic abnormalities in squamous cell carcinomas of the head and neck region. *Genes Chromosomes & Cancer* 1994; 9:192-206
5. - Lippman SM, Spitz MR, Huber MH, Hong WK. Strategies for chemoprevention study of premalignancy and second primary tumors in the head and neck. *Curr Opin Oncol* 1995;7:234-241
6. - Bartkova J, Lukas J, Muller H et al: Abnormal pattern of D-Type cyclin expression and G1 regulation in human head and neck cancer. *Cancer Res.* 55:949-956, 1995
7. - Cloos J, Spitz MR Scantz SP et al: Genetic susceptibility to head and neck squamous cell carcinoma. *J Natl Cancer Inst* 1995, 88:530-535.
8. - Foulkes WD, Brunel JS, Kowalski LP et al: Family history of cancer is a risk factor for squamous cell carcinoma of the head and neck in Brazil: a case control study. *Int J Cancer* 1995, 63: 769-773
9. - L.W. Brady Introduction. The State of the art in head and neck Cancer Management. *Semin Oncol* 1988. 15:
10. - Fitzpatrick PJ, Teperman BS, Deboer G: Multiple primary squamous cell carcinomas in the upper digestive tract. *Intern. J. Radiat. Oncol Biol Phys.* 10<sup>12</sup>: 2273-2279, 1984
11. - Marks J, Freeman R, Lee F, Ogura J. Pharyngeal wall cancer: an analysis of treatment results, complications, and patterns of failure. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1978; 4:587
12. - Vandenrouck C, Sancho A, LeFur R. Results of a randomized clinical trial of preoperative irradiation versus post operative in treatment of tumors of the hypopharynx. *Cancer* 1977;39:1445.
13. - Kramer S, Gelber R, Snow J. Combined radiation therapy in the management of advanced head and neck cancer: Final report of study 73-03 of the Radiation Therapy Oncology Group. *Head Neck Surg* 1987;10:19.
14. - Urba SG, Forastiere AA: Systemic therapy of head and neck cancer. Most effective agents, areas of promise. *Oncology* 3<sup>4</sup>: 79-88, 1989
15. - Jacobs C Makosh R: Efficacy of adjuvant chemotherapy for patients with resectable head and neck cancer: A subset analysis of the head and neck contract program. *J Clin Oncol* 1990 8: 838-847
16. - Spaulding M, Fischer S, Wolf G, et al. Tumor response, toxicity, and survival after neoadjuvant organ-preserving chemotherapy for advanced laryngeal carcinoma. *J Clin Oncol* 1994;12:1592.
17. - Pacagnella A, Olando A Marchiori C et al: Phase III trial of initial chemotehrapy in stage III or IV head and neck cancer: A study by the Gruppo di Studio sui Tumori della testa e del collo. *J Natl Cancer Inst* 86:265-272, 1994
18. - Munro AJ.: An overview of randomised controlled trials of adjuvant chemotherapy in head and neck cancer *British Journal of Cancer.* 1995. Jan 71<sup>1</sup>:83-91.

19. - Al-Sarraf M, Pajak T, Laramore G et al: Radiotherapy (RT) versus chemotherapy (CT) followed by RT in resected and negative margins head and neck cancers (HNC). Intergroup Study 0034: final analysis. Proc ASCO, 16: 392 a . Abst 1389
20. - The Department of Veterans Affairs Laryngeal Cancer Study Group: Induction chemotherapy plus radiation compared with surgery plus radiation in patients with advanced laryngeal cancer. N Engl J Med 324: 1685-1690, 1991
21. - Lefebvre JL, Chevalier D., Luboinski B., Kirkpatrick A., Collette L., Sahnoud T. Larynx preservation in pyriform sinus cancer: preliminary results of a European Organization for Research and Treatment of Cancer phase III trial. EORTC Head and Neck Cancer Cooperative Group [see comments]. Journal of the National Cancer Institute. 88<sup>13</sup>:890-9, 1996 Jul 3.
22. - Maritn M, Lelievre G, Gehanno P et al: Induction carboplatin (CBCDA) and 5-fluorouracil (5.FU) treatment versus no chemotherapy before locoregional treatment for oro-and pahryngeal cancers: preliminary results of a randomized study. Proc Am Soc Clin Oncol. 11:240, 1992
23. - Lefebvre, JL, Sahnoud T, for the EORTC Head and Neck Cancer Cooperative Group: Larynx preservation in hipopharynx squamous cell carcinoma. Prelimnary results of a randomized study. Proc Am Soc Clin Oncol 13: 283, 1995
24. - De Andrés L, Brunet J, Lopez-Pousa, A et al: Randomized Trial of neoadjuvant Cisplatin and fluorouracil versus Carboplatin and fluorouracil in patientes with stage IV-M0 head and neck cancer. J Clin Oncol 1995. 13:6. 1493-150
25. - Vokes EE, Choi E, Schilsky RL et al: Cisplatin, Fluorouracil and high-dose leucovorin for recurrent or metastatic head and neck cancer. J Clin Oncol 1988; 6:618-26
26. - Cascinu S, Fedeli A, Fedeli SL et al: Cisplatin, 5-fluorouracil and interferon alpha 2b for recurrent or metastatic head and neck cancer. Br J Cancer 1994; 69:392-3 99
- 27- Chang ATC, Teo PML Leung TWT et al: A prospective randomized study of chemotherapy adjunctive to definitive radiotherapy in advanced nasopahryngeal carcinoma. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 1995. 33:569-77.
28. -Cvitkovic E.: Neoadjuvant Chemotherapy wint epirrubicin, cisplatin, bleomycin in undifferentiated nasopharyngeal cancer: preliminary results of an international phase III trial. Proc Am Soc Cin Oncol 1994. 13: 283 (Abstr 915).
29. -Eschwege F, Gueddari EI, Wierzbicki R, Prasad U, et al. Randomized multicentric international phase III trial of neoadjuvant chemotherapy (NACI) with bleomycin (B), Epirubicin (E), cisplatin (C), followed by radiotherapy versus radiotherapy alone in undifferentiated carcinoma of nasopharyngeal type (UCNT): preliminary results. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1995;32(Suppl):192
30. -Al-Sarraf M, LeBlanc M, Giri PGS, et al. Superiority of chemoradiotherapy vs radiotherapy in patients with locally advanced nasopharyngeal cancer. Preliminary results of intergroup (0099) (SW068892, RTOG 8817, ECOG 2388) randomized study. Proc Am Soc Clin Oncol 1996;15:313.ref: 308
31. - Horior JC, Le Fur N, Guyen T et al: Hyperfraccionated versus conventional fractionation in oropharyngeal carcinoma: final analysis of a randomised trial of the EORTC group of radiotherapy. Radiother Oncol 1992, 25:231-241
- 32- Leyvraz S, Pasche P, Bauer J et al. Rapidly alternating chemotherapy and hyperfractionated radiotherapy in the management of locally advanced head and neck carcinoma: Four-year results of a phase I/II study. J Clin Oncol 1994; 12: 1876-85.
33. - Jackson SM. Weir LM. Hay JH. Tsang VH. Durham JS.. A randomised trial of accelerated versus conventional radiotherapy in head and neck cancer. Radiotherapy & Oncology. 43<sup>1</sup>:39-46, 1997 Apr.
34. - Stupp R, Weichselbaum RR, Wokes EE: Combined modality therapy of head and neck cancer. Semin Oncol 21: 349-358, 1994.

35. -Browman GP, Cripss C, Hoson DI e al: Placebo-controlled randomized trial of infusional fluorouracil during standard radiotherapy in locally advanced head and neck cancer. *J Clin Oncol* 12: 2648-2653, 1994
36. - Gliksman A, Slotman G, Doolittle C, Ckark J et al: Concurrent cis-platinum and radiation with or without surgery for advanced head and neck cancer. In *J Radiat Oncol Biol Phys* 30: 5 1043-1050, 1994
37. - Vokes EE, Weichselbaum RR. Concomitant chemoradiotherapy. Radtinalle and clinical experience in patients with solid tumors. *J Clin Oncol* 1990; 8:911-34
38. - Rosental D, Okani O, Fathalla-Dhykh H et al: Intensive radiation therapy concurent with up to 7-week continous-infusion paclitaxel for locally advanced solid tumors: Phase I Studies. *Semin in Oncology*, 24 1 Suppl 2 1997. Pp S2-81 S2-84/
39. - Hoffmann, Rodemann, Belka C, et al: Paclitaxel in simultaneous radiochemotherapy of head and neck cancer: preclinical and clinical results. *Seminars in Oncology*, 1997;24, 1 Suppl ; pp s2-72-s2-77
40. - Haraf DJ, Stenson K, List M, et al: Continuous infusion paclitaxel, 5--fluorouracil and hydroxiurea with concomitant radiotherapy in patients with advanced or recurrent head and neck cancer. *Seminar in Onclogy*, 1997, 24 1 Suppl 2. PpS2-68- S2-71
41. - Conley B, Jacobs M, Suntharalingam M, et al: A pilot Trial of Paclitaxel, Carboplatin and concurrent radiotherapy for unresectable squamous cell carcinoma of the head and neck. *Seninars in Onclogy* 1997, 24: 1 Suppl 2. Pp S2-78, S2-80
- 42- Cvitkovic E, Izzo J. The Curent abd future place of vinorelbine in cancer therapy *Drugs* 1992, 44 Suppl 4: 36-45
43. - Gebbia V, Testa A, Valenza R et al. Vinorelbine plus cisplatin and 5-fluorouracil in recurrent and/or metastatic squamous cell head and neck carcinoma. *ASCO abstracts* 283: 917, 1993
44. - Ganly I, Kirn D, Rodriguez, D et al. Phase I trial of intratumoral injection with an E1B-attenuated adenovirus, ONYX-015, in patients with recurrent p53(-) head and neck cancer. *Proc ASCO* 1997. 16: 383<sup>a</sup> Abst 1362.
45. - Ziegler RG, Mayne ST, Swanson CA. Diet and lung cancer. *Cancer Causes and Control* 1996;7:157
46. - Mayne ST, Graham S, Zheng T. Dietary retinol: prevention or promotion of carcinogenesis in humans? *Cancer Causes and Control* 1991;2:443.
47. - Anzano MA, Byers SW, Smith JM, et al. Prevention of breast cancer in the rat with 9-cis-retinoic acid as a single agent and in combination with tamoxifen. *Cancer Res* 1994;54:4614.
48. - Sporn MB, Roberts AB. What is a retinoid? *CIBA Found Symp* 1985;113:1
49. - Mangelsdorf DJ, Umesono K, Evans RM. The retinoid receptors. In: Sporn MB, Roberts AB, and Goodman DS, eds. *The Retinoids*. 2nd ed. New York: Raven, 1994:319.
50. - Fenaux P, Le Dely MC, Castaigne S, et al. Effect of all-trans retinoic acid in newly diagnosed acute promyelocytic leukemia: results of a multicenter randomized trial. *Blood* 1993;82:3241
51. - 39. Lippman SM, Batsakis JG, Toth BB, et al. Comparison of low-dose isotretinoin with beta carotene to prevent oral carcinogenesis. *N Engl J Med* 1993;328:
52. -Chiesa F, Tradati N, Marazza M, et al. 4HPR in chemoprevention of oral leukoplasia. *J Cell Biochem Suppl* 1993;17F:255



## **Tratamiento de primera línea del Cáncer epitelial de ovario en estadio avanzado.**

*Ana Albero Tamarit. Servicio de Oncología Médica. Hospital Universitario "Virgen Macarena", Sevilla*

La importancia del cáncer epitelial de ovario (CEO) es que supone la cuarta causa de muerte por cáncer en la mujer<sup>1</sup>. Uno de los motivos de ello es que un 60-70% de los casos son diagnosticados en fase avanzada de la enfermedad<sup>2</sup>, debido fundamentalmente a sus anodinas manifestaciones clínicas iniciales y a que afecta principalmente a pacientes mayores, portadoras usualmente de otras patologías concomitantes, lo que dificulta la sospecha de su diagnóstico.

La primera pregunta que se plantea es a qué llamamos estadios avanzados: Revisando diversos estudios podemos darnos cuenta que bajo el epígrafe de estadios avanzados hay trabajos que engloban desde el estadio Ic, IIc... etc., Sin embargo, la mayoría de investigadores definen como estadios avanzados tan sólo los III y IV, es decir, cuando existen metástasis peritoneales confirmadas fuera de la pelvis y/o metástasis regionales linfáticas o metástasis a distancia<sup>3</sup>. Y del tratamiento de estos estadios es de lo que vamos a hablar.

La secuencia estándar de tratamiento consiste en la realización de una cirugía citorreductora inicial, si es posible, seguida de quimioterapia (QT). A pesar de ello, hay muchas áreas de controversia relacionadas no sólo con el proceder quirúrgico sino también con el tipo de QT administrada tras la intervención.

### **CIRUGÍA CITORREDUCTORA.**

En contraste con la mayoría de tumores epiteliales, en los cuales la cirugía tiene una finalidad radical en estadios iniciales con buenos resultados, la curación del CEO es una probabilidad rara con este tratamiento único, incluso para casos en fases poco avanzadas.

El papel que ha desempeñado la primera laparotomía en el CEO ha sido por una parte diagnóstico, en el sentido de establecer la extensión de la enfermedad y por otra parte terapéutico. La técnica quirúrgica de elección consiste en una histerectomía total con doble anexectomía, linfadenectomía retroperitoneal, apendicectomía y omentectomía, revisión cuidadosa de toda la cavidad tomando muestras de biopsia de las zonas sospechosas y citología del líquido ascítico o del lavado peritoneal.

En los estadios avanzados los gestos quirúrgicos son algo diferentes:

a) - La omentectomía total se realiza si hay evidencia de invasión tumoral. Si no, es suficiente la omentectomía parcial.

b) - La linfadenectomía es importante sólo cuando la citorreducción ha sido óptima. No parece ofrecer beneficio si queda gran tumor residual<sup>4</sup>. En cuanto a la finalidad diagnóstica, parece importante sobre todo para aquellos tumores que aparentemente se presentan en estadios iniciales. Algunos autores<sup>5</sup> han observado un elevado número de pacientes en estadios precoces que habían sido incorrectamente evaluadas en el acto quirúrgico inicial, lo que puede conllevar un empeoramiento del pronóstico de las mismas al desestimarse tratamientos ulteriores. Por lo tanto su valor radica en la posibilidad de una correcta estadificación de aquellos casos sin tumor macroscópico fuera de la pelvis.

En cuanto a la finalidad terapéutica, el objetivo es realizar una citorreducción óptima. Las bases teóricas para la citorreducción han sido ampliamente debatidas: Las masas pequeñas tienen una alta fracción de crecimiento que unido al hecho de estar mejor perfundidas permiten una mayor efectividad de tratamientos (QT y RT) posteriores y además, los clones con fenotipos resistentes pueden ser extirpados. Desde Delclos y Quinlan<sup>6</sup> se ha observado una relación inversa entre el tamaño del tumor residual tras la primera cirugía y los resultados en cuanto al índice de respuestas, supervivencia (S) y Supervivencia libre de enfermedad (SLE). Sin

embargo, un reciente metanálisis<sup>7</sup> sugiere que la cirugía citorreductora tiene un pequeño impacto sobre la supervivencia y que el principal determinante de la misma es la respuesta a la QT basada en el cisplatino (CDDP). Hoy por hoy, no hay estudios al azar que lo demuestren. Lo que sí parece claro es la validez de la cirugía en estadios avanzados para favorecer los resultados de tratamientos ulteriores, y que no beneficia a pacientes que no sean sensibles a estos tratamientos.

Pero, ¿a qué llamamos citorreducción óptima?. Los criterios oscilan desde dejar un tumor residual menor de 3 cm hasta la extirpación de todo tumor visible. En general, hoy se acepta como citorreducción óptima a un tumor residual menor a 1 cm.<sup>7</sup> Hay autores que además le dan importancia al nº de nódulos residuales, como Farias-Eisner<sup>8</sup> y Eisenkop<sup>9</sup>, aunque otros<sup>10</sup> opinan que se comportan como tumores independientes.

¿Todas las pacientes son candidatas de entrada a la cirugía citorreductora? Parece ser que en principio todas las pacientes en estadio III lo son, así como los estadios IV basados sólo en la presencia de derrame pleural, aunque incluso en estas pacientes el impacto que puede tener la cirugía en la supervivencia se cuestiona. El resto de estadios IV no parecen beneficiarse.

La siguiente pregunta que se plantea es ¿cuando es el mejor momento para la cirugía?. Alrededor del 30% de los CEO no son quimiosensibles, y por lo tanto, no se benefician de ningún tratamiento. Por lo tanto, no parece ilógico seleccionar a las pacientes administrando la quimioterapia antes del tratamiento quirúrgico. Varios estudios<sup>11,12</sup> parecen sugerir que no varían los resultados cuando se administra la QT antes de la cirugía, concluyendo que además el grupo que recibió antes la QT toleró mejor ambos tratamientos.

La otra posibilidad es realizar como un tratamiento en “sandwich”, lo que se llama cirugía citorreductora de intervalo. Hay un estudio aleatorio, realizado por la



EORTC<sup>13</sup> que randomiza a las pacientes a las que no se les pudo realizar una cirugía citorreductora óptima de entrada, tras recibir 3 ciclos de CP, a cirugía citorreductora de intervalo o no, seguido de 3 ciclos más. La supervivencia mediana (Sm) fue 6 meses superior en el grupo de la cirugía, en el que el 65% tenía tumor mayor de 1 cm. Pudieron comprobar, que la cirugía citorreductora era un factor pronóstico independiente, reduciendo el riesgo de muerte un 33%. Es el único estudio prospectivo en el que se demuestra el valor pronóstico del tumor residual.

En cuanto a la segunda laparotomía, que en principio se concibió para certificar la respuesta completa clínica a nivel histológico (así la concibió Wangenstein<sup>14</sup>) posteriormente se argumentó que podría identificar a las pacientes que precisaran un tratamiento posterior y a la vez realizar otra citorreducción. Su morbilidad es alrededor del 19%. Los avances en la cirugía laparoscópica ha permitido recomendarla como alternativa a la laparotomía siempre que no haya tumor que reseca. En un estudio<sup>15</sup> en el que a las pacientes en RC por laparoscopia se les randomizaba a segunda laparotomía o a vigilancia, se comunicó un 24% de falsos negativos para la laparoscopia, pero no hubo diferencias en cuanto a la supervivencia (S) de ambos grupos.

Pero ¿sirve de algo la segunda laparotomía?. Parece claro que las pacientes en respuesta completa patológica (RCp) no se benefician. La que presentan enfermedad son sometidas a una segunda línea de tratamiento, que hoy por hoy, tampoco parece que beneficie mucho. Pero ¿sirve la citorreducción en el second-look o lo que se ha venido llamando second-look terapéutico? No hay estudios randomizados. En los estudios retrospectivos, hay unos que dicen que sí<sup>16</sup> y otros que no<sup>17</sup> influye. Por lo tanto, sigue siendo motivo de estudio.

QUIMIOTERAPIA. FÁRMACOS

En la década de los 80 se inicia el uso clínico del cisplatino, fármaco considerado como el más activo contra esta enfermedad. Se realizaron múltiples estudios prospectivos y aleatorios que permitieron comprobar una mayor efectividad de los esquemas que contenían CDDP versus a los que no lo incluían<sup>18</sup>. Aunque en un principio no parecía haber impacto en la supervivencia, hay que tener en cuenta que en la mayoría de los estudios los brazos se cruzaron, lo que dificulta este análisis. Un metanálisis<sup>19</sup> que engloba a 45 estudios concluyó que existía un beneficio global con los esquemas que contienen cisplatino. De todos ellos, en 1987 Neijt, y tras su estudio CHAP-5 versus CP, propone el esquema por él empleado como de referencia, al tener iguales resultados con menor toxicidad. En general, mediante las combinaciones de Platino se obtiene de modo habitual un índice de respuestas entre el 60-80%, siendo respuestas completas clínicas en el 40 - 50%, y de las cuales la mitad se comprueban histológicamente. La S mediana oscila alrededor de los 20 -25 meses, la S a 5 años es del 20% y cae al 10% a los 10 años.

Ante la toxicidad del cisplatino se investiga el empleo de análogos, de los cuales se identifica al carboplatino (CBCDA) como posible sustituto del cisplatino en los esquemas. En un metanálisis de todos los estudios que comparan cisplatino versus carboplatino, ambos en monoterapia<sup>20</sup>, no encuentran diferencias. En esquemas de combinación, los americanos<sup>21</sup> tampoco encuentran diferencias entre los dos fármacos; sin embargo, los europeos<sup>22</sup> sugieren que cierto grupo de pacientes podrían beneficiarse más del tratamiento con cisplatino, concretamente las pacientes con escaso tumor residual, no observando diferencias en las demás pacientes (basado en estudios retrospectivos). Está en curso un estudio comparando ciclofosfamida (CLF) + CDDP versus CLF+ CBCDA en pacientes con estadio III y con citorreducción óptima para confirmarlo).

El siguiente grupo de fármacos importante es el de los taxanos. El taxol (paclitaxel) demostró gran actividad en los estudios en fase II en pacientes resistentes al cisplatino, con índices de respuesta entre el 30-40%<sup>23</sup>. El GOG<sup>24</sup> diseña un estudio comparativo CP versus TP obteniendo 5 meses más de supervivencia libre de progresión (SLP), 14 meses más de Sm para TP y diferencias significativas en cuanto a índice de respuestas (IR) (73 versus 61%) y respuestas completas clínicas (RCc) (31 versus 51%.) No hubo diferencias en relación a la Rcp (26 versus 19%.) Ante estos resultados, el GOG propone el esquema TP como estándar, siendo admitido por los americanos. En Europa se está realizando un estudio confirmatorio por la EORTC<sup>25</sup> y que en resultados preliminares parece confirmar los del GOG. Pero hay muchas críticas a estos estudios y todavía hay oncólogos que siguen considerando el CP como esquema de referencia.

#### DOSIS, INTENSIDAD DE DOSIS, ESQUEMA DE ADMINISTRACIÓN

Actualmente, los esquemas considerados como de referencia en el cáncer epitelial de ovario son: *Esquema "CP"*: CDDP 75 mg/m<sup>2</sup> iv día 1<sup>o</sup>; CLF 750 mg/m<sup>2</sup> iv día 1<sup>o</sup>; ciclos cada 21 días; 6 ciclos y *Esquema "TP"*: Taxol 135 mg/m<sup>2</sup> ic 24 horas; CDDP 75 mg/m<sup>2</sup> iv día 2<sup>o</sup>; ciclos cada 21 días; 6 ciclos.

Los estudios preclínicos y los clínicos retrospectivos parecían sugerir que la dosis total de cisplatino se relacionaba sobre todo con la duración de la respuesta y la supervivencia mientras que la intensidad de dosis lo hacía con el índice de respuestas. Sin embargo, los estudios controlados realizados hasta el momento<sup>26-29</sup> sugieren que aumentar la dosis o la intensidad de dosis no mejoran los resultados y empeoran la toxicidad. De igual forma se ha podido comprobar con Taxol<sup>30</sup>.

Otro tema pendiente es la vía de administración. Alberts<sup>31</sup> publica un estudio aleatorio en pacientes en estadio III con citorreducción óptima, en el que compara el

CDDP intravenoso (iv) con CDDP intraperitoneal (ip). A ambos grupos se le administraba CLF iv. Comunicó una mejor S y SLP para el grupo tratado con CDDP ip, que a su vez se mostró menos tóxico. Hay un estudio con Taxol ip en fase I<sup>32</sup> que dice que este tratamiento es factible.

Falta también por definir el mejor esquema de administración del taxol.y asimismo, se están investigando nuevas combinaciones de drogas (Taxol + Topotecan; Taxol + IFM)

## TRATAMIENTO DE CONSOLIDACIÓN

A pesar de los resultados, alrededor del 50-75% de las pacientes con tumores en estadio avanzado recidivarán tras una remisión clínica, y el 30-50% de las que alcanzan la RC a nivel histológico. No es de extrañar, por lo tanto, que continúen los esfuerzos para intentar disminuir la probabilidad de una recidiva. Es lo que se ha venido a llamar tratamiento “de consolidación”. Las pacientes con gran volumen de la enfermedad antes de la QT y aquellas con tumores indiferenciados son las que tienen un mayor riesgo. Hasta hoy ningún tratamiento investigado ha mejorado los resultados. En estudio existen diversas líneas: Altas dosis de QT, P<sup>32</sup> ip, RT abdominal total, QT ip, Inmunoterapia ip, QT sistémica adicional, hormonoterapia, etc., cuyo valor debe ser todavía establecido plenamente.

### ***Bibliografía***

1. - Ewetz M, Kjaer SK: Ovarian cancer incidence and mortality in Denmark, 1943-1982. Int J Cancer 1988;42:690-696.
2. - Ozols RF, Young RC: Chemotherapy of ovarian cancer. Semin Oncol 1984;11:251-263.
3. - Changes in definition of clinical staging for carcinoma of the cervix and ovary. Am J Obstet Gynecol 1987;156:236.
4. -Scarabelli C, Gallo A, Zarrelli A, et al: Systematic pelvic and paraaortic lymphadenectomy during cytoreductive surgery in advanced ovarian cancer: potencial benefit on survival. Gynecol Oncol 1995;56:328.
5. - Helena ME, Kreper GU, Lolocki R: Staging laparotomy in early epithelial ovarian carcinoma. Am J Obstet Gynecol 1986;154:282.

6. - Delclos L, Quinlan EJ: Malignant tumors of the ovary managed with postoperative megavoltage irradiation. *Radiology* 1975;93:659.
7. - Hunter RW, Alexander NDE, Soutter WP: Meta-analysis of surgery in advanced ovarian carcinoma: is maximum cytoreductive surgery an independent determinant of prognosis? *Am J Obstet Gynecol* 1992;166:504-11.
8. - Farias-Eisner R, Oliviera M, Teng F, et al: The influence of tumour distribution number and size after optimal primary cytoreductive surgery for epithelial ovarian cancer. Abstract, *Gynecol Oncol* 1992;46:267.
9. - Eisenkop S, Nalick R, Teng N: Peritoneal implant excision or ablation during cytoreductive surgery. The impact on survival. Abstract, *Gynecol Oncol* 1992;45:97.
10. - Escudero M, Cristobal I, Herraiz MA, Vidart JA: Estudio de extensión y papel de la cirugía en el cáncer de ovario. *Rev cancer* 1997;Vol 10 nº5:179-188.
11. - Hirabayashi K: Ovarian cancer. *Gan To Kagaku Ryoho*, 1994 Mar;21<sup>4</sup>:452-8.
12. -Redman CW, Warwick J, Luesley DM, Varma R, Lawton FG, Blackledge GR: Intervention debulking surgery in advanced epithelial ovarian cancer. *Br J Obstet Gynaecol*, 1994 Feb;101<sup>2</sup>:142-6.
13. - van der Burg ME, van Lent M, Buyse M, et al: The effect of debulking surgery after induction chemotherapy on the prognosis in advanced epithelial ovarian cancer. Gynecological Cancer Cooperative Group of the European Organization for Research and Treatment of Cancer. *N Engl J Med*, 1995 mar 9;332<sup>10</sup>:629-34.
14. - Wagensteen OH, Lewis FJ, Tougen LA: The second look in cancer surgery. *Lancet* 1951;71:303.
15. - Nicoletto MO, Tumolo S, Talamini R, et al: Surgical second look in ovarian cancer: a randomized study in patients with laparoscopic complete remission-a Northeastern Oncology Cooperative Group-Ovarian Cancer Cooperative Group Study. *J Clin Oncol*, 1997 Mar;15<sup>3</sup>:994-9.
16. - Creasman WT: Evaluation of debulking surgery at second-look laparotomy. In Sharp F, Mason VP, Creasman W (eds.). *Ovarian cancer*. Chapman and Hall Medical. London 1992;375-383.
17. - Morris M, Gershenson DM, Wharton JJ, et al: Secondary cytoreductive surgery for recurrent epithelial ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 1989;34:334-338.
18. - Neijt JP, Ten Bokkel Huinink WW, Van der Burg MEL, et al: Randomized trial comparin two combinations chemotherapy regimens (HEXA-CAF vs CHAP-5) in advanced ovarian carcinoma. *Lancet* 1984;2:596-600.18.
19. - Advanced Ovarian Cancer Trialists Group. Chemotherapy in advanced ovarian cancer: An overview of randomised clinical trials. *Br Med J* 1991;303:884-893.
20. -Alberts DS: Carboplatin versus cisplatin in ovarian cancer. *Semin Oncol*, 1995 Oct; 22(5 Suppl 12):88-90.
21. - Alberts DS, Green S, Hannigan EV, et al: Improved therapeutic index of carboplatin plus cyclophosphamide versus cisplatin plus cyclophosphamide: final report by Southwest Oncology Group of a phase III randomized trial in stages III and IV ovarian cancer. *J Clin Oncol* 1992;10:706.
22. - Vermorken JB, ten Bokkel Huinink WW, Eindhoven E, et al: Carboplatin versus cisplatin. *Ann Oncol* 1993;4:41.
23. - McGuire WP, Rowinsky EK, Rosenshein NB, et al: Taxol: a unique antineoplastic agent with significant activity in advanced ovarian epithelial neoplasms. *Ann Int Med* 1989;111<sup>4</sup>:273-279.
24. - McGuire WP, Hoskins WJ, Brady MF, et al: Cyclophosphamide and cisplatin compared with paclitaxel and cisplatin in patients with stage III and stage IV ovarian cancer. *N Eng J Med* 1996;334:1-6.

25. - Piccard MJ, Bertelsen K, Stuart G, et al: Is cisplatin-paclitaxel (P-T) the standard in first-line treatment of advanced ovarian cancer? The EORTC-GCCG, NOCOVA, NCI-C and Scottish Intergroup experience. Proceedings of ASCO1997;vol16,1258.
26. - Hong Kong Ovarian Carcinoma Study Group. A randomized study of high-dose versus low-dose cis-platinum combined with cyclophosphamide in the treatment of advanced ovarian cancer. Chemotherapy 1989;35:221-227.
27. - Kaye SB, Paul J, Cassidy J, et al: Mature results of a randomized trial of two doses of cisplatin for the treatment of ovarian cancer. Scottish Gynecology Cancer Trials Group.J Clin Oncol, 1996 Jul;14<sup>7</sup>:2113-9.
28. - McGuire WP, Hoskins WJ, Brady MF, et al: A phase III trial of dose intense versus standard dose cisplatin and cytoxan in advanced ovarian cancer. Proc ASCO 1992;11:226.
29. - Bolis G, Favalli G, Danese S, et al:Weekly cisplatin given for 2 months versus cisplatin plus cyclophosphamide given for 5 months after cytoreductive surgery for advanced ovarian cancer.J Clin Oncol, 1997 May;15<sup>5</sup>:1938-44.
30. - Taylor AE, Wiltshaw E, Gore ME, Fryatt I, Fisher C: Long-term follow-up of the first randomized study of cisplatin versus carboplatin or advanced epithelial ovarian cancer.J Clin Oncol, 1994 Oct;12<sup>10</sup>:2066-70.
31. - Alberts DS, Liu PY, Hannigan EV, et al:Intraperitoneal cisplatin plus intravenous cyclophosphamide versus intravenous cisplatin plus intravenous cyclophosphamide for stage III ovarian cancer.N Engl J Med, 1996 Dec;335<sup>26</sup>:1950-5.
32. - Markman M, Francis P, Rowinsky E, Hoskins W: Intraperitoneal paclitaxel: a possible role in the management of ovarian cancer? Semin Oncol,1995 Jun;22(3 Suppl 6):84-7.

## **TRATAMIENTO DEL CARCINOMA MICROCÍTICO DE PULMÓN**

Piedad Reche Molina. S. De Oncología Médica. Hospital Universitario Virgen Macarena, Sevilla

### **INTRODUCCIÓN**

El Cáncer de pulmón es la 1ª causa de muerte por cáncer en el varón, y el subtipo denominado “microcítico” o de células pequeñas (SCLC) supone aproximadamente el 20-25 % de todos los casos. Observaciones recientes sugieren que es la variedad que más rápidamente se incrementa, especialmente en las mujeres y en relación con el consumo de tabaco<sup>1</sup>

La máxima incidencia ocurre entre los 35 y 75 años, con un pico a los 55-65 años. Se caracteriza por su rápido crecimiento, siendo muy agresivo. Si no se trata es rápidamente mortal en 2-4 meses. Tiene una amplia y rápida diseminación (snc, hueso, hígado, ganglionar, médula ósea, etc.). Debutan como Enfermedad Extendida (EE) un 60-70% de los casos. De los que se presentan como Enfermedad limitada (EL) hay datos que sugieren que presumiblemente presentan enf. metastásica oculta por lo que, salvo casos excepcionales, se debe considerar siempre como una enfermedad metastásica de entrada, y por tanto, no subsidiaria de cirugía<sup>2</sup>

Es el más Químico y Radiosensible de todos los tipos de Cáncer de pulmón, a pesar de lo cual la supervivencia a largo plazo es muy pequeña, sólo el 5 -10% de los pacientes consiguen sobrevivir más de 3 años, apareciendo en muchos de ellos una segunda neoplasia pulmonar o de otra localización aérea.

## TRATAMIENTO

### Quimioterapia

La combinación de Quimioterapia (QT) debe ser considerada tratamiento estándar en pacientes sin excesivo riesgo para  $Qt^3$ . El número idóneo de fármacos a combinar ha sido objeto de estudio. Los programas de 3 drogas tienen mejores tasas de respuestas que los que contienen 1 o 2 drogas.

#### 1-Regímenes más empleados:

-Durante los años 80 unas de las combinaciones más usadas fue **CAV** (CCH 1000 mg/m<sup>2</sup>, ADM 45 mg/m<sup>2</sup> y VCR 2 mg), con la que se obtenían altas tasas de respuestas, mediana de S y S a largo plazo en EL y EE. Hasta hace poco éste se consideró el régimen estándar contra el que comparar nuevos ttos. Sin embargo, la toxicidad cardíaca y de mucosas de la ADM producía problemas especialmente cuando se asociaba a radioterapia torácica (Rt).

En los años 80, el **etopósido** (Vp-16) fué el agente nuevo estudiado más activo y se hicieron ensayos randomizados en los que se añadía esta droga (CAVE) o se sustituía por uno de los componentes del CAV(**CEV o CAE**)<sup>4</sup>. Desde finales de los 80 los regímenes basados en VP-16 han suplantado al CAV como terapia de inducción.

El régimen **PE** (Platino-Etopósido) que había demostrado su utilidad en pacientes con Ca. testicular refractario, fue probado en la enfermedad recidivada o refractaria, observando que producía una tasa de remisiones del 40-50% con baja toxicidad en contraste con un modesto 10% obtenido por otros regímenes de rescate de la pasada década. Después se probó en 1ª línea, encontrando que al menos, es tan eficaz como otros regímenes (5,6). Los pacientes en tratamiento con PE tienen significativa mejor tasa de respuestas y similar supervivencia que los de CAV. Es asimismo muy bien tolerado, y menos mieloablativo, comprobando en ensayos randomizados que produce menos neutropenia e infecciones que CAV. Una ventaja



adicional es que se puede administrar en regímenes que incluían Rt torácica. Probablemente es en el presente una de las combinaciones más usadas en SCLC. Se ha intentado la sustitución de C-DDP por **CBCDA**, obteniendo similares respuestas y supervivencia, pero el régimen de carboplatino tiene significativamente menor toxicidad<sup>7</sup>

### 2 - Duración de la QT:

Como en otros cánceres potencialmente curables con Qt, mantener la Qt no juega ningún papel, por lo que se recomienda administrar no más de 3 a 6 meses en respondedores estables porque se obtiene similar supervivencia que prolongando su administración hasta la recaída.

### 3 - Regímenes de rescate:

Las mejores tasas de respuesta y supervivencia se obtienen cuando la recaída sucede más de 2 años tras la inducción. Cuando el estado general (PS) es muy pobre se pueden dar sólo cuidados de soporte. El esquema PE ha sido utilizado más comúnmente en pacientes que recibieron otra Qt, logrando respuestas superiores al 50% tras fallo del CAV, pero siendo infrecuente la remisión completa (RC) y dudoso el impacto en la Supervivencia. Existen 2 estudios en los que el etopósido oral produce un 23-45% de respuestas tras recaída incluyendo los previamente tratados con VP-16 iv<sup>8</sup>. Las segundas respuestas son raras si no se ha obtenido previamente un intervalo libre de al menos tres meses de. En general, la utilización de segundas líneas en SCLC sería conveniente dentro de esquemas de investigación.

### Uso de la Radioterapia torácica

Tras conseguir una RC con Qt de inducción, el tórax es un lugar de recaída muy frecuente. Se hizo un análisis retrospectivo de ensayos que empleaban Qt con o sin Rt en EL (9 y 10) y el resultado fué que asociar ambas modalidades produce menor tasa

de recaídas locales, aunque aumenta las complicaciones hematológicas, pulmonares y esófago, y obtiene mayor supervivencia libre de enfermedad a 2 años. Ante la dificultad de extraer conclusiones de datos no controlados, se llevaron a cabo ensayos prospectivos y randomizados:

Investigador	Mediana de supervivencia		"p"	Significación
	Qt	Qt + Rt		
Bunn et al.	11.6	15.0	0.035	S
Perry et al.	13.6	14.6	0.009	S
Perez et al.	11.2	14.0	0.030	S
Fox et al.	12.7	16.5	0.003	S
Osterlind et al.	11.5	10.5	0.240	NS
Souhami et al.	12.0	13.0	0.050	NS
Kies et al.	16.0	16.0	0.860	NS

También se han realizado meta-análisis<sup>11,12</sup>, en los que se encuentra una reducción de la recaída local y del riesgo de muerte y se confirma refuerza la superioridad en cuanto a supervivencia del tratamiento combinado.

En cuanto a la relación temporal de Rt y Qt aún no está resuelta, y elegir la modalidad de tratamiento combinado en EL de SCLC puede ser crucial. La mayoría de estudios demuestran que la administración precoz de Rt es superior a la tardía (13-15). Sin embargo, recientemente se han publicado 2 ensayos<sup>16,17</sup> que no pueden confirmar la superioridad del tratamiento inmediato, debido a que la toxicidad hematológica de esta combinación de Qt + Rt compromete el cumplimiento del esquema e influye en los resultados.

### **Conclusiones :**

1 - Reconocer el beneficio de la Rt, si se combina adecuadamente con Qt, puede ser uno de los mayores avances en el tratamiento de esta enfermedad durante la última década.

2 - El tratamiento combinado está aceptado para el manejo de la EL, pero dado el incremento de toxicidad, la asociación Rt no es obligatoria en todos los pacientes, especialmente en aquellos con mala función pulmonar o pobre PS.

3 - El régimen PE + Rt puede considerarse de 1ª línea en estos pacientes, ya que produce menos toxicidad en el tratamiento combinado.

4 - Queda aún pendiente de resolver la cuestión de cuando es el momento ideal para la administración de Rt en el tratamiento combinado.

5 - La Rt parece tener impacto en la supervivencia, pero en el momento presente, la causa predominante de fallo sigue siendo la metástasis a distancia y la mayoría de pacientes que se irradian aún mueren de su SCLC.

### **Areas de controversia:**

#### **1. La Radioterapia Profiláctica Craneal (RPC)**

Las metástasis cerebrales están presentes en el 10% de SCLC al diagnóstico, pero en el curso de la enf. se diagnostican en otro 20-25% de casos, y en ausencia de tratamiento en el SNC se dan en el 50 al 80% de los que sobreviven más de 2 años.

El estudio probablemente más definitivo de RPC en SCLC se publicó por Arriagada<sup>18</sup>. Pacientes con EL y EE en el momento de alcanzar RC se distribuyeron al azar para recibir RPC o no, encontrando en primer lugar que la incidencia de metástasis cerebrales había sido infraestimada preciamente, considerándola del 20-25% sin RPC. En este ensayo las recaídas fueron del 67% y como 1º lugar en el 45%

en pacientes que no recibieron RPC. En cuanto al empleo de la RPC, se confirmó un dramático descenso en la incidencia de metástasis en el grupo tratado con RPC (del 67 al 40% con "p" significativa). No hubo un aumento significativo de la supervivencia, pero una diferencia del 7% a los dos años sugiere que serían necesarios de 700 a 1000 pacientes para tener un poder estadístico del 80-90%. No se detectó un incremento significativo de síntomas neuropsicológicos o anomalías en el TAC (atrofia cortical, dilatación ventricular). Además, entre un 40 a 60% de los pacientes tenían síntomas antes de la randomización. Se discute también si los pacientes de edad avanzada deben recibir esquemas de baja toxicidad, con el intento de paliar síntomas, aunque dada la gran sensibilidad del SCLC a la quimioterapia, muchos recomiendan mantener las dosis si el estado general es bueno<sup>19</sup>. Precisamente por ello. Otra área de interés ha sido el aumento de dosis, pero hasta la fecha los estudios aleatorios frente a dosis convencionales no han demostrado ventajas apreciables<sup>20</sup>

## **2. Papel de la Cirugía:**

Un estudio de Higgins sobre el nódulo pulmonar solitario<sup>21</sup> con 10 años de seguimiento hizo ver que los pacientes cuya histología resultó ser SCLC en estadio I, tenían una supervivencia a 5 años del 36%, lo que reavivó el interés por la cirugía en esta variedad. Meyers<sup>22</sup> comunica que de una serie de pacientes en estadio I y II, que fueron intervenidos y tratados posteriormente con Qt por al menos 1 año, el 80% estaban libres de enfermedad a los 30 meses.

El grupo de Veteranos randomizó pacientes candidatos a resección potencialmente curativa a recibir o no Qt adyuvante<sup>23</sup>. La supervivencia fue algo mejor al añadir Qt postoperatoria. Aún así, el grupo de pacientes que tras un preciso estadiaje tenían enfermedad localizada obtuvo mejor supervivencia con Cirugía sólo que la previamente apreciada en otros estudios.

Varios factores han reforzado la incorporación de cirugía al tratamiento del SCLC, como el hecho de que a pesar de la alta tasa de respuesta a Qt, la recaída en el tórax sin Rt es del 75%; asimismo, se pueden identificar subgrupos dentro de la EL candidatos para cirugía potencialmente curativa al disponer de técnicas más invasivas, como mediastinoscopia o videotoracoscopia. Por otra parte, el nuevo sistema de estadificación internacional TNM provee de un lenguaje común para discutir estos casos. Las justificaciones teóricas para combinar la Cirugía con otros tratamientos para el SCLC son bastante razonables: Ya que la recaída local es un problema común, ¿podría la cirugía ofrecer un mejor control de la enfermedad que la Radioterapia?. El empleo de la cirugía para este fin, podría no limitar la intensidad de Qt. En pacientes libres de enfermedad en el tórax, sin afectación de reservas medulares, la cirugía podría posibilitar una Qt más efectiva. Una estadificación más precisa podría identificar pacientes con mayor riesgo de recidiva. Para algunos, parece posible un beneficio en la supervivencia por la resección inicial en estadios I y II (24, 25). En resumen, únicamente aquellos pacientes cuya enfermedad se presenta como un nódulo solitario o aquellos que alcanzan remisión completa tras Qt, serían los candidatos a cirugía de “rescate”, siempre dentro de estudios clínicos diseñados al azar.

## **BIBLIOGRAFÍA**

- 1- De Lima M, Khuori I, Glisson B. Small-cell Lung Cancer. En : Medical Oncology : A comprehensive review. From The University of Texas. M.D. Anderson Center and the Journal Oncology. Second edition : 160-180.
- 2- Idhe D, Pass H, Glatstein E. Small-cell Lung Cancer. En : Cancer. Principles and Practice of Oncology. 5th Edition. Ed. Lippincott-Raven . Vol 1 : 911-949.
- 3- Aisner J, Alberto P, Bitran J, et al. Role of chemotherapy in small-cell Lung Cancer: a consensus report of the International Association for the Study of Lung Cancer workshop. Cancer Treat Rep 1983; 67 : 37.
- 4- Hong WK, Nicaise C, Lawson R, et al. Etoposide combined with cyclophosphamide plus vincristine compared with doxorubicin plus cyclophosphamide plus vincristine and with high dose cyclophosphamide plus vincristine in the treatment of small-cell carcinoma of the lung : A randomized trial of the Bristol Lung Cancer Study Group. J Clin Oncol 1989; 7: 450-456.

- 5- Roth BJ, Jonhson DH, Einhorn LH, et al. Randomized Study of cyclophosphamide , doxorubicin and vincristine vs etoposide plus cisplatin vs alternation of these two regimens in extensive small-cell lung cancer : a phase III trial of the Southeastern Cancer Study Group. J Clin Oncol 1992; 10 : 282.
- 6- Fukuoka M, Furuse K, Saijo N, et al. Randomized trial of cyclophosphamide, doxorubicin and vincristine vs cisplatin and etoposide vs alternation of these regimens in small-cell lung cancer. J Natl Cancer Inst 1991; 83: 855.
- 7- Skarlos DV, Samantas E, Kosmidis P, et al. Randomized comparison of etoposide - cisplatin versus etoposide - carboplatin and irradiation in small-cell lung cancer. A Hellenic Co-operative Oncology Group Study. Ann Oncol 1994; 5<sup>7</sup>: 601-607.
- 8- Jonhson DH, Greto FA, Strupp J, et al. Prolonged administration of oral etoposide in patients with relapsed or refractory small-cell lung cancer : a phase II trial. J Clin Oncol 1990; 8: 1613-1617.
- 9- Bunn PA, Ihde DC. Small-cell bronchogenic carcinoma: a review of therapeutic results. In : Livingston RB, ed. Lung Cancer 1. The Hague: Martinus Nijhoff 1981: 169.
- 10- Lichter AS, Bunn PA, Ihde DC, et al. The role of radiation therapy in the treatment of small-cell lung cancer. Cancer 1985 ; 55 : 2163.
- 11- Werde P, Payne D: Does thoracic irradiation improve survival and local control in limited-stage small-cell carcinoma of the lung? A meta-analysis. J Clin Oncol 1992 ; 10 : 890-895.
- 12- Pignon JP, Arriagada R, Ihde DC, et al. A meta-analysis of thoracic radiotherapy for small-cell lung cancer. New Engl J Med 1992; 327 : 1618.
- 13- McGrakin JD, Janaki LM, Growley JJ, et al. Concurrent chemotherapy / radiotherapy for limited small-cell lung carcinoma : A Southwest Oncology Group study. J Clin Oncol 1990; 8 : 892-893.
- 14- Arriagada R, Le Chevalier T, Ruffie P, et al. Alternating radiotherapy and chemotherapy in 173 consecutive patients with limited-small-cell lung carcinoma. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1990; 19: 1135.
- 15- Murray N, Coy P, Pater JL, et al. Importance of timing for thoracic irradiation in the combined modality treatment of limited stage small-cell lung cancer. J Clin Oncol 1993; 11: 336-344.
- 16- Work E, Nielsen OS, Bentzen SM, et al. Randomized study of initial versus late chest irradiation combined with chemotherapy in limited-stage small-cell lung cancer. J Clin Oncol 1997; 15<sup>9</sup>: 3030-7.
- 17- Gregor A, Drings P, Burghouts J, et al. Randomized trial of alternating versus sequential radiotherapy / chemotherapy in limited-disease patients with small-cell lung cancer: a European Organization for Research and treatment of Lung Cancer Cooperative Group Study. J Clin Oncol 1997; 15<sup>8</sup>: 2840-2849.

- 18- Arriagada R, Le Chevalier T, Borie F, et al : Prophylactic cranial irradiation for patients with small-cell lung cancer in complete remission. J Natl Cancer Inst 1995; 87: 183-190.
- 19- Evans WK. Controversies in the Management of Elderly Patients with small-cell Lung Cancer. Session Speaker, ASCO 1997.
- 20 - Savarese D, Hsieh C, Stewart M. Clinical Impact of Chemotherapy Dose Escalation in Patients with hematologic Malignancies and Solid Tumors. J Clin Oncol 1997; 15<sup>8</sup>: 2981-95.
- 21- 350. Higgins GA, Shields TW, Keehn RJ. The solitary pulmonary nodule: ten-year follow-up of Veterans Administration-Armed Forces cooperative study. Arch Surg 1975;110:570.
- 22 - Meyers JA, Comis RL, Ginsberg SJ, Burke WA et al. The prospect of disease control by surgery combined with chemotherapy in stage I and stage II small cell carcinoma of the lung. Ann Thorac Surg 1983; 36: 37-41
- 23 - Shields TW, Higgins GA, Mathews MJ et al. Surgical resection in the management of small cell carcinoma of the lung. J Thorac Cardiovasc Surg 1982; 84: 481-488
- 24- Prasad U, Naylor A, Walker W, Lamb D, et al. Long term survival after pulmonary resection for small cell carcinoma of the lung. Thorax 1989; 44: 784-787
- 25 - 371. Shepherd FA, Evans WK, Feld R, et al. Adjuvant chemotherapy following surgical resection for small cell carcinoma of the lung. J Clin Oncol 1988;6:832.

## TRATAMIENTO ADYUVANTE DEL MELANOMA

J. Antonio Virizuela Echaburu. Jerez de la Frontera.

Diferentes pautas de tratamientos inmunológicos han sido estudiadas como tratamiento adyuvante para el melanoma tras cirugía curativa. En los últimos años se han publicado varios estudios randomizados que ofrecen datos que pueden aclarar definitivamente el papel del tratamiento adyuvante en esta patología.

Para completar el tratamiento quirúrgico del melanoma han sido utilizadas diversas armas terapéuticas como la quimioterapia, la radioterapia y inmunoterapia con numerosos fármacos entre los que se encuentra el Levamisol, la BCG y los Interferones, Interleukina (IL-2), etc. Sin embargo, con la excepción de los Interferones (IFNs) ninguna ha mostrado un aumento de la supervivencia libre de enfermedad ni de la supervivencia global, Aunque la IL-2 ha demostrado respuestas en el melanoma avanzado entre un 15 y 20%, no se han realizado estudios formales para definir su valor como tratamiento adyuvancia. Igualmente muchas vacunas se han mostrado capaces de estimular el anticuerpo específico y la actividad de las células T frente al melanoma, pero su capacidad adyuvante tiene que ser aún mejor estudiada y confirmada. En 1996 Kirkwood publicó el primer trabajo con resultados positivos en el tratamiento adyuvante del melanoma con Interferón alfa (ECOG 1684) <sup>1</sup>

Haciendo una valoración de la actualidad de los interferones se puede decir que estos han demostrado una actividad biológica en el melanoma metastásico, que incluye aumento del potencial de las "Natural Killer" (NK), aumento de la capacidad antiproliferativa mejorando la expresión de antígenos asociados a tumores (MHC clase I), reclutamiento de células para la función lítica y efecto antiproliferativos <sup>2</sup>. El Interferón gamma también produce una variedad de efectos inmunomoduladores entre los que se encuentran el incremento del número y actividad de las NK, activación de los macrófagos y el aumento del antígeno leucocitario humano clase II (3 y 4), aunque



parece ser inactivo frente al melanoma avanzado (5 y 6). Los ensayos clínicos que han utilizado Interferón alfa en melanoma metastásico han obtenido una tasa media de respuestas del 16 %, comparables a los resultados obtenidos con fármacos únicos como Dacarbacina (DTIC) <sup>7</sup>.

Los estudios con Interferón en fase I y II han demostrado efecto antitumoral en pacientes con "baja carga tumoral" tales como afectación linfática y subcutánea, con relación directa entre el tamaño de la masa tumoral y la respuesta. Estos resultados han llevado a varios estudios randomizados prospectivos con la utilización de Interferón

Algunos autores han valorado el pronóstico del melanoma de acuerdo con la probabilidad de recidiva o muerte a 5 años según la siguiente clasificación <sup>12</sup>:

**Muy alto riesgo**: >80% (cualquier T, cualquier N, **M1, estadio IV**)

**Alto riesgo**: 50-80% (cualquier T, **N1 M0, estadio III o T4N0M0, estadio IIB**)

**Riesgo intermedio**: 15-50% (**T3 N0 M0, estadio IIA**)

**Bajo riesgo**: < 15% (**T1-2 N0 M0, estadio I**)

No existen estudios prospectivos randomizados definitivos para orientar las decisiones terapéuticas para pacientes de **Muy alto riesgo**, sin embargo si existen varios estudios en los que se valora el uso de Interferón alfa 2 en pacientes con **Alto riesgo**. Con referencia a estos últimos pacientes en 1996 Kirkwood publicó el trabajo (ECOG 1684) realizado con interferón alfa 2b y cuyo objetivo fue valorar la actividad del tratamiento adyuvante del melanoma de **Alto riesgo** de recidiva (N1 o T4). Se trata de un estudio randomizado prospectivo, con dos brazos, uno con Interferón alfa-2b administrados a la máxima dosis tolerable de 20 MU/m<sup>2</sup>/día intravenoso (IV) durante un mes y 10 MU/m<sup>2</sup>/ 3 veces por semana vía subcutánea (SC) durante 48 semanas y los pacientes del otro brazo fueron sometidos a observación sin ningún tipo de

tratamiento adyuvante. En este estudio fueron incluidos un total de 287 pacientes con tumor de más de 4 mm o afectación ganglionar palpable, estadio clínico II y estadio patológico II (CSII/PSII) o afectación ganglionar detectada por disección ganglionar, estadio clínico I y estadio patológico II (CSI/PSII) <sup>1</sup>. Se encontró una prolongación significativa de la supervivencia libre de enfermedad para el brazo de tratamiento (P=.0023) así como una prolongación de la supervivencia global (P=.0237), con una mediana de seguimiento en momento de la publicación de 6,9 años. El impacto de este tratamiento en la tasa de recidiva fue más pronunciado al inicio del tratamiento. El beneficio total de este ensayo fue analizado estratificando los pacientes según nivel de afectación en el mismo estadio III, uno con T4 y otro con N1, encontrándose mayor beneficio en aquellos pacientes con afectación ganglionar, sin quedar claro el beneficio en aquellos pacientes con ganglios negativos y T avanzado (31 pac.). El aumento de la supervivencia libre de enfermedad (SLE) en el grupo de tratamiento en comparación con el grupo control es de 1 a 1.7 años y la supervivencia global (SG) es de 2.8 a 3.8 años. La diferencia de la supervivencia global entre ambos grupos, con un seguimiento de 6.9 años, es de 9% (46% vs 37%) lo que representa un 24% de mejora en la tasa de supervivencia a 5 años.

El análisis multivariable confirma el efecto positivo del Interferón en la supervivencia global. Estas altas dosis de Interferón adyuvante produjeron una importante toxicidad que condujo al abandono del tratamiento a un 26% de los pacientes. La mayoría de los pacientes tratados tuvieron síntomas neuropsiquiátricos, gran empeoramiento del estado general, mielosupresión y hepatotoxicidad. Dos pacientes murieron por toxicidad hepática al inicio del estudio, lo que llevó a una exhaustiva monitorización de la función hepática de los pacientes que estaban en el estudio. Un 77% de los pacientes tuvieron importante toxicidad (grado 3-4) en algún momento durante el año que duró el tratamiento. La mitad de los pacientes requirió

reducción o retraso del tratamiento. Aproximadamente 2/3 partes sólo toleraron un 80% de la dosis recomendada.

Los resultados positivos del trabajo de Kirkwood (ECOG 1684), animaron a la Administración americana a la aprobación de las altas dosis de Interferón alfa como tratamiento adyuvante del melanoma maligno de **Alto riesgo**, aconsejando comenzar el tratamiento dentro de las primeras 8 semanas<sup>8</sup>. El North Central Cancer Treatment Group (NCCTG 837052) ha estudiado el valor de las altas dosis de Interferón alfa 2a (IFN 2β 20 MU/m<sup>2</sup> IM X 3 /sem) con pauta IM durante 3 meses, para pacientes intervenido de melanoma **estadio IIA-B ( Riesgo intermedio)** o con ganglios positivos, **estadio III ( Alto riesgo)**. Este estudio publicado por Creagan<sup>9</sup> mostró un beneficio en intervalo libre de enfermedad (ILE), comparable en magnitud al obtenido por Kirkwood entre los pacientes con afectación ganglionar, pero el estudio fue negativo globalmente porque sólo 160 de los 262 pacientes tenían afectación ganglionar. El Southwest Oncology Group (SWOG) randomizó 284 pacientes con melanoma cutáneo de mas de 1.5 cm de grosor o ganglios positivos. Estos pacientes recibieron aleatoriamente Interferón Gamma (0.2 mg/día s.c) u observación durante un año. Tras un seguimiento relativamente corto de 2.5 años, no se observaron diferencias en el ILE ni en la SG de los 2 grupos<sup>10</sup>

Por otro lado la Organización Mundial de la Salud (WHO), ha estudiado el valor de las bajas dosis de Interferón en pacientes con melanoma con ganglios positivos (**Alto riesgo**). Valoraciones posteriores han mostrado que no existe impacto en el intervalo libre de enfermedad ni en la supervivencia global tras una mediana de seguimiento de 39 meses (WHO 16)<sup>11</sup>

Respecto a la utilización de dosis bajas de Interferón en el tratamiento adyuvante está el estudio Francés de Grob en el que utilizan IFN alta 2a con pauta de 3 millones de UI s.c 3 veces / semana durante 18 meses. En este estudio se observa

una prolongación del intervalo libre de enfermedad con 5 años de seguimiento así como una tendencia a aumentar la supervivencia global de los pacientes tratados de melanoma con ganglios negativos T3-4 N0 M0, estadio IIA-B <sup>12</sup>

Existe otro estudio multicéntrico Austríaco, con pacientes de características similares al estudio de Grob y en el que tratan durante 1 año con dosis de IFN alfa y pauta similares a las del estudio francés. Se objetiva una mejora en el ILE, aunque no existe impacto en la supervivencia global con una media de seguimiento de 3 años<sup>13</sup>. Aunque en el estudio francés la muestra era mayor que el austríaco y la media de seguimiento era también mayor - 5 años - no se observó ningún impacto en la supervivencia de los pacientes y la diferencia del ILE que se observaba al principio, entre el brazo de tratamiento y el brazo de observación, se anulaba tras la finalización del tratamiento.

## **CONCLUSIONES::**

### A) Altas dosis de Interferón:

Se puede decir que la única evidencia que existe de mejora en el intervalo libre de enfermedad y con posterior impacto en la supervivencia está asociado al uso de **altas dosis** de Interferón durante 1 año, según muestra el trabajo de Kirkwood (E 1684). Por otro lado, tanto en este trabajo como en el de la NCCTG se observa un beneficio en pacientes con ganglios positivos.

### B) Bajas dosis de Interferón:

El ILE en pacientes con melanoma de **Riesgo intermedio** puede prolongarse con bajas dosis de Interferón durante 12-18 meses. Parece que este beneficio se pierde tras la finalización del tratamiento.

La Supervivencia no se ve afectada con los regímenes de tratamiento con bajas dosis de Interferón para el tratamiento adyuvante de melanoma de **Riesgo intermedio**.

C) Se requieren futuros estudios con bajas dosis de Interferón durante periodos más largos de tratamiento o de altas dosis durante cortos periodos de tiempo en el tratamiento adyuvante de pacientes con melanoma de **Riesgo alto** y **Riesgo intermedio**.

Finalmente, es necesario un mejor conocimiento del papel que tiene el Interferón en el tratamiento adyuvante en los diferentes niveles de riesgos del melanoma por distintas vías, dosis y pautas de administración.


#### BIBLIOGRAFIA.

- 1) Kirkwood JM, Strawderman MH, Ernstoff MS, et al. Interferón alfa –2b adjuvant therapy of high risk resected cutaneous melanoma: The Eastern Cooperative Oncology Group Trial EST 1684. J. Clinical Oncol 1996;14:7-17.
- 2) Kirkwood JM. Studies of interferons in the therapy of melanoma. Semin Oncol 1991;18:83-90
- 3) Stewart WE II. The interferon sistem. New York:Springer-Verlag, 1981.
- 4) Houghton AN, Thomson TM, Gross D, et al . Surface antigens of melanoma and melanocytes: specificity of induction of Ia antigens by human gamma-interferon. J. Exp Med 1984; 160:255-269.
- 5) Creagan ET, Ahmann DL, Long HJ, et al. Phase II study of recombinant interferon-gamma in patients with disseminated malignant melanoma. Cancer Treat Rep 1987; 71:843-4
- 6) Ernstoff MS, Trautman T, Davis CA, et al. A randomized phase I/II study of cutaneous versus intermittent intravenous interferon gamma patients with metastatic melanoma . J Clin Oncol 1987;5:1804-10.
- 7) Balch CM, Houghton AN, Peter LJ. Cutaneous melanoma. In: De VitaVT, Hellman S, Rosenberg SA, editors. Cancer: principles and practice of oncology. Philadelphia:JB Lippincott, 1993:1612-61.
- 8) Balch CM, Buzaid AC. Finally, a succesful adjuvant therapy for high-risk melanoma. J Clin Oncol 1996;14:1-3
- 9) Creagan ET, Dalton RJ, Ahmann DL, et al. Randomized, surgical adjuvant clinical trials of recombinant interferon alfa-2<sup>a</sup> in selected patients with malignant melanoma. J Clin Oncol 1995; 13:2776-83.
- 10) Meyskens FL, Kopecky KJ, Taylor CW, et al Randomized trial of adjuvant human interferon gamma versus observation in high-risk cutaneous melanoma: a Southwest Oncology Group Stud. J. Natl Cancer Inst 1995; 87:1710-2
- 11) Cascinelli N. Evaluation of efficacy of adjuvant rIFN $\alpha$  2<sup>a</sup> in melanoma patients with regional node metastases. Proc ASCO 1995;14:A129.


- 12) Grob J, Dreno B, Salmoniere P, et al. Randomised trial of interferon alfa 2<sup>a</sup> as adjuvant therapy in resected primary melanoma thicker than 1.5 mm without clinically detectable node metastases. *The Lancet* 1998; 351: 1905-10.
- 13) Pehamberger H, Soyer P, Steiner A. et al: Adjuvant interferón alfa-2<sup>a</sup> treatment in resected primary stage II cutaneous melanoma. *J Clin Oncol* 1998; 16:1425-29.

# Zona de Exploración

Un Servicio para n@vegantes de salón

Accesos para Oncología	Links de Oncología de Interés General: <b>UICC:</b> <a href="http://www.uicc.ch/">http://www.uicc.ch/</a> <b>ASCO:</b> <a href="http://www.asco.org/prof/oc/f_oc.htm">http://www.asco.org/prof/oc/f_oc.htm</a> <b>PDQ (español):</b> <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>
Enlaces Utiles	<b>EORTC:</b> <a href="http://www.eortc.be/">http://www.eortc.be/</a> <b>Oncolink (Univ. Pennsylvania):</b> <a href="http://oncolink.upenn.edu/resources/">http://oncolink.upenn.edu/resources/</a>
Herramientas de Internet	<b>Medline (Healthgate):</b> <a href="http://www.healthgate.com/HealthGate/MEDLINE/search-adv.shtml">http://www.healthgate.com/HealthGate/MEDLINE/search-adv.shtml</a> <b>Atlas del Cáncer en España:</b> <a href="http://www2.uca.es/hospital/atlas/introdu.html">http://www2.uca.es/hospital/atlas/introdu.html</a>
Acceso al SAS	
Hospitales	ORGANISMOS: <b>Escuela Andaluza S.P.:</b> <a href="http://www.easp.es/index.htm">http://www.easp.es/index.htm</a> <b>Junta de Andalucía:</b> <a href="http://www.junta-andalucia.es/">http://www.junta-andalucia.es/</a> <b>Centro Cochrane Español:</b> <a href="http://linux.chpt.es/cochrane/">http://linux.chpt.es/cochrane/</a> <b>Food and Drug Administration:</b> <a href="http://www.fda.gov/">http://www.fda.gov/</a>
Cultura, Viajes	
Curiosidades	Utilidades INTERNET: <b>Manual de Internet:</b> <a href="http://www.elmanual.net/">http://www.elmanual.net/</a> <b>Freeware (utilidades gratis):</b> <a href="http://www.freeware32.com/">http://www.freeware32.com/</a> <b>Como mejorar W95:</b> <a href="http://www.freeware32.com/file/speed1.htm">http://www.freeware32.com/file/speed1.htm</a>
Negocios	 Si conoce enlaces de interés, remitir a: <a href="mailto:jbretong@mail.100mbps.es">jbretong@mail.100mbps.es</a>

# Zona de Exploración

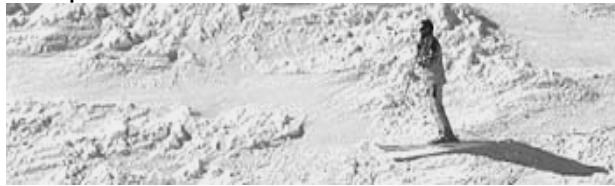
	<p>Directorio e-mail. Pretendemos crear un listado de direcciones de correo electrónico de los especialistas activos en Oncología en la Comunidad Autónoma. Por favor, enviad las direcciones de trabajo de cada uno, y las particulares que se crean oportunas al buzón mencionado arriba. En próximos números los iremos difundiendo.</p>
<p>Servicios de conexión y Utilidades Gratis. La mayoría de las Industrias armacéuticas, y por supuesto, las más introducidas dentro de Oncología, están en la Web y ofrecen una amplia variedad de servicios a la profesión médica, desde acceso gratis hasta información actualizada, Medline, grupos de Chat etc. Uno de los mejores "sitios" es <b>Nacom - Med</b> (<a href="http://www.nacom.es">www.nacom.es</a>). Es necesario registrarse. Otro lugar interesante es la <b>pagina Web de Pierre Fabre Iberica</b>, en donde se encontrará un resumen del <i>Consenso de St. Gallen</i> y el de Córdoba en cáncer de mama, éste último incluido de modo abreviado en este número de <i>Archivos</i>. Sugerimos consulten a los Delegados de Laboratorios acerca de estas facilidades.</p>	<p>Felicitaciones de Navidad y otras. Existen paginas que ofrecen gratuitamente enviar postales de diferentes formatos, incluso con música navideña (formato Midi o Real Player), a los amigos, animando algo la frialdad habitual de los e-mail. Una dirección a considerar es: <a href="http://www.barkingcard.com">http://www.barkingcard.com</a>, pero hay muchas más. <b>Geocities</b> es un sitio muy "cool" (<a href="http://www.geocities.com">http://www.geocities.com</a>), y donde puedes encontrar prácticamente de todo.</p> <p>Otros sitios. Para los interesados en geografía, es indispensable la página de la <b>National Geographic Society</b>: <a href="http://www.nationalgeographic.com/index.html">http://www.nationalgeographic.com/index.html</a>. Por cierto, esta revista hace un año que se edita en castellano. Si desea visitar <b>Museos virtuales</b>, debe ir <a href="http://www.alphacom.es/cybertemas/cultura/museespa.htm">http://www.alphacom.es/cybertemas/cultura/museespa.htm</a>. Para planificar unas buenas <b>vacaciones</b>, podemos visitar <a href="http://www.ozu.com/hosteleria/viajes/agencias/">http://www.ozu.com/hosteleria/viajes/agencias/</a>.</p> <p><b>Negocios</b>: para estar al día en asuntos de dinero, tenemos a mano (para explorar) el canal de <b>Expansion directo</b> <a href="http://www.prisa.es/canal/default.htm">http://www.prisa.es/canal/default.htm</a>. <b>El BCH</b> informa de todo tipo de subastas en su pagina <a href="http://www.bch.es/10/1040/1040ab.html">http://www.bch.es/10/1040/1040ab.html</a>. En la dirección <a href="http://www.jet.es/inmovia/index.html">http://www.jet.es/inmovia/index.html</a>, encontraremos una guía inmobiliaria para todo el país.</p> <p>¡ Como ya se sabe, hay para todos los gustos en la Red de Redes ¡</p> <p><i>"Archivos" tendrá pagina Web en breve</i></p>



# NOTICIAS

## Próximas actividades de la SAC:

*Jornadas Invernales en Sierra Nevada* (Granada), 25 -27 de Marzo, organizadas por el Dr. Codes (Sevilla) y el Dr. García Puche (Granada). Se augura un gran éxito, tanto científico como lúdico, si nos atenemos a la magnífica organización del año pasado.



*II Reunión de Residentes de Andalucía:* En Córdoba. (15 -17 de Marzo, a confirmar) Excelente iniciativa comenzada en el año 1997, con un interesante contenido y que favorece el acercamiento personal y el intercambio de conocimientos entre los futuros especialistas. A buen seguro estarán allí "cazatalentos" de toda Andalucía, de modo que deben esmerar sus presentaciones.

*Avances en Melanoma:* 5 de Junio en Málaga, se enviará programa definitivo



## Correo del Lector:

En esta Sección daremos acogida a aquellos mensajes breves que los lectores tengan a bien enviarnos, y que pueden tanto ser comentarios a artículos publicados como opiniones personales relacionadas con la práctica profesional

## Becas y ayudas:

Se han convocado recientemente las becas de la SEOM. *El Ministerio de E. y Ciencia* convoca ayudas para estancias en Universidades y otros Centros europeos.

También lo hace la *Fundación Mapfre* (Carretera de Pozuelo a Majadahonda, 28220 Madrid)

El SAS canaliza ayudas de la CEE para proyectos de investigación.

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



## Plan Estratégico del SAS y Nuevo Estatuto- Marco:

Se encuentra disponible en las Delegaciones del SAS y en los Sindicatos, así como en página Web de la Junta, los borradores de estos proyectos cuya puesta en marcha tan importante va a ser en nuestra actividad profesional.

Llama la atención el escaso eco que, parece ser, estas noticias han causado entre los facultativos, exceptuando los implicados en la acción sindical. ¿Escepticismo? ¿Desengaño tras muchos años de desconexión con la autoridad sanitaria? Invitamos desde aquí a enviar a la redacción de *Archivos* vuestra opinión sobre este importante aspecto. *Archivos* facilita copia de ambos borradores.

# DE INTERÉS...

## Resumen del Consenso de Córdoba para el Tratamiento Complementario del Cáncer de Mama

Elaborado por: Prof. Dr. Eduardo Díaz-Rubio - Hospital Clínico San Carlos. Madrid. Dr. Agustín Barnadas i Molins – Hospital Germans Trias i Pujol. Badalona.

### 1. - Valoración del Riesgo

Factores	Riesgo Mínimo	Riesgo Intermedio	Riesgo Elevado
Tamaño tumoral	< 1,1 cm	1,1-2 cm	> 2 cm
Receptor de Estrógeno (RE)	+ y/o	+ y/o	-
Receptor de Progesterona (RPg)	+	+	-
Grado Histológico	1	1-2	2-3
Edad	> 35 años		< 35 años

### 2. - Tratamiento adyuvante en pacientes premenopáusicas con ganglios negativos.

	Riesgo Mínimo	Riesgo Intermedio	Riesgo Elevado
RE + y/o RPg +	TMX	QT + Hormonot	QT + Hormonot
RE – y RPg -	NA	NA	QT

NA: no aplicable.

Las diferencias respecto a [St. Gallen](#) son:

1. En las pacientes con riesgo mínimo y receptores positivos, la opción no tratamiento podría desaparecer, aunque habría que explicar a las pacientes las ventajas e inconvenientes del Tamoxifeno (TMX), donde es previsible un gran impacto sobre la calidad de vida de la paciente y un efecto marginal sobre su supervivencia.
2. En las pacientes con riesgo intermedio y elevado se entiende que la adición de quimioterapia debería ser la norma. En este caso debe iniciarse por la quimioterapia y al concluir el tratamiento citostático, añadir la hormonoterapia.
3. En cuanto al tratamiento hormonal, se deja a libre elección dependiendo de las características de la paciente y de su decisión. Puede comprender la utilización de Tamoxifeno, la ablación ovárica o la utilización de análogos de la GnRH. En España lo más habitual es el Tamoxifeno.

### 3. - Tratamiento adyuvante en pacientes postmenopausicas con cancer de mama y ganglios negativos.

	Riesgo Mínimo	Riesgo Intermedio	Riesgo Elevado
RE + y/o RPg +	No tto ó TMX	TMX ± QT	TMX ± QT
RE – y RPg -	NA	NA	QT

Diferencias con [St. Gallen](#):

1. En las pacientes con riesgo mínimo y receptores positivos, la opción no tratamiento podría desaparecer, aunque habría que explicar a las pacientes los riesgos del Tamoxifeno (TMX).
2. En los grupos intermedio y elevado con receptores hormonales positivos, se considera que existen datos sobrados en la literatura para recomendar la asociación hormonoterapia y quimioterapia. Sólo en las mujeres de más de 80 años se considera que la hormonoterapia aislada es una opción válida, en este subgrupo de tratamiento debería ser individualizado dada la escasez de datos en la literatura.
3. En las pacientes con alto riesgo y receptores positivos, habría que valorar el uso adyuvante del TMX, sobre la base de los datos del metaanálisis, este subgrupo se beneficia del tratamiento con una disminución de la mortalidad de un 13 %.

#### 4. - Tratamiento adyuvante en pacientes con cáncer de mama y ganglios positivos.

	Premenopáusicas	Postmenopáusicas
RE + y/o RPg +	QT + Hormonot	TMX ± QT
RE – y RPg -	QT	QT

#### Observaciones:

1. En las premenopáusicas las maniobras hormonales pueden ser varias como se comentó anteriormente.
2. Aunque por definición se considera ancianas a las mujeres mayores de 65 años, este criterio parece demasiado exagerado, por lo que se recomienda que la decisión del tratamiento a emplear sea individualizada en función del estado biológico de la paciente. Este aspecto se hace particularmente evidente a partir de los 80 años.
3. Se considera que el número de ganglios linfáticos es un factor de mayor importancia, debiéndose separar a las mujeres en tres categorías: 1-3, 3-10, y >10 ganglios linfáticos afectos.
4. En el subgrupo de pacientes RE- y RP-, habría que valorar el uso de TMX adyuvante sobre la base de los mismos datos del punto 3.3.

#### Diferencias con St. Gallen:

1. - Todos los casos deben incluir la adición de quimioterapia.

Fuente: Divulgación "on-line" de Pierre-Fabre Ibérica. (<http://www.farmanet.com/onconet>)

