

SOCIEDAD MEXICANA DE ONCOLOGÍA, A.C.

GACETA MEXICANA DE ONCOLOGÍA

VOLUMEN 8, NÚM. 1, ENERO-FEBRERO 2009 ISSN: 1665-9201

EDITORIAL

Prevención primaria del cáncer cervicouterino

ARTÍCULO ORIGINAL

Cáncer primario de peritoneo. Generalidades quirúrgicas para una neoplasia relativamente reciente

Cisplatino y doxorubicina en sarcomas avanzados de partes blandas: esquema de primera línea

Experiencia en la preservación de órgano en cáncer de vejiga con infiltración a la capa muscular

Análisis económico del uso profiláctico de factores estimulantes de colonias para prevenir eventos de neutropenia febril en pacientes que reciben quimioterapia mieloablativa

CASO CLÍNICO

Perspectiva histórica de la quimioterapia en mesotelioma pleural maligno

SEMBLANZAS

Dr. Alfredo Cerdán Assad



SM_eO

Sociedad Mexicana de Oncología, A.C.

www.smeo.org.mx

PERIODICA-UNAM • INBIOMED • ARTEMISA • LILACS



GACETA MEXICANA DE ONCOLOGÍA

Publicación Oficial de la Sociedad Mexicana de Oncología

Editora en jefe

Dra. Guadalupe Cervantes Sánchez

Jefe de Oncología Clínica, Centro Médico "20 de Noviembre", ISSSTE, México, D.F.

Cooditor

Dr. Francisco J. Ochoa Carrillo
Instituto Nacional de Cancerología



Mesa directiva 2008-2009

Dr. Pedro M. Escudero de los Ríos
Presidente
Dr. Rogelio Martínez Macías
Vicepresidente
Dra. Ana Myryam Silva Uribe
Secretaria
Dra. Patricia Cortés Esteban
Tesorera

Vocales

Dr. Adolfo Fuentes Albuo
Dra. Sandra Sánchez Félix
Dr. Gregorio Quintero Beuló

Coordinador de capítulos

Dr. Daniel Capdeville García

Consejeros

Dr. Rolando Ocampo Le Royal
Dr. Francisco Javier Ochoa Carrillo

Asistente editorial:

Marisela Melchor Melchor



ELSEVIER

Editado por:

Masson Doyma México, S.A.
Av. Insurgentes Sur 1388 Piso 8,
Col. Actipan, C.P. 03230,
Del. Benito Juárez, México D.F.
Tels. 55 24 10 69, 55 24 49 20

Director General:

Alejandro González Peña

Director Editorial:

Julio Cabiedes H.

Directora Comercial:

Ma. del Carmen Solórzano

Enero - Febrero 2009, Vol. 8, Núm. 1

Editores asociados

DR. ROLANDO OCAMPO LE ROYAL
Consejero de la Sociedad Mexicana de Oncología
DRA. AURA A. ERAZO VALLE SOLÍS
Jefe de División de Padecimientos Neoplásicos
y Proliferativos CMN "20 de Noviembre" ISSSTE
DR. PEDRO M. ESCUDERO DE LOS RÍOS
Director del Hospital de Oncología, CMN "Siglo XXI", IMSS
DR. HUGO FEDERICO RIVERA MÁRQUEZ
Jefe del Servicio de Oncología, Hospital de Pediatría, CMN "Siglo XXI", IMSS
DR. ÉDGAR ROMÁN BASSAURE
Jefe del Servicio de Oncología, Hospital General de México, OD
DRA. AURORA MEDINA SANSÓN
Jefe de la Unidad de Oncología, Hospital Infantil de México "Federico Gómez"
DRA. ROCÍO CÁRDENAS CARDOS
Jefe de la Unidad de Oncología, Instituto Nacional de Pediatría
DR. ALEJANDRO MOHAR BETANCOURT
Director General del Instituto Nacional de Cancerología
DR. EUCARIO LEÓN RODRÍGUEZ
Coordinador del departamento de Hematología y Oncología,
Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición "Salvador Zubirán"
DR. FRANCISCO MARIO GARCÍA RODRÍGUEZ
Jefe de la Unidad de Oncología, Hospital Juárez de México
DR. JOSÉ ANTONIO OCEGUERA VILLANUEVA
Profesor Titular del Curso de Cirugía Oncológica, Hospital Civil de Guadalajara
DR. RAMIRO JESÚS SANDOVAL
Secretario de Servicios a la Comunidad UNAM.
DR. RAÚL CASTELLANOS ALEJANDRE
Jefe de Especialidad de Oncología, Hospital Central Norte
de Alta Especialidad, Petróleos Mexicanos
DR. GILBERTO SOLORZA LUNA
Ex-Presidente del Consejo Mexicano de Oncología

Sociedad Mexicana de Oncología, A.C.

Tuxpan 59 PH, Col. Roma, México, D.F., C.P. 06760
Tel. 55 74 14 54 / Fax 55 84 12 73
smeo@prodigy.net.mx
www.smeo.org.mx

Dirigida a: Especialistas en oncología
y miembros de la Sociedad Mexicana de Oncología
Suscripción: \$ 1,000.00

Registro Núm.: 04-2003-090317145700102

Periodicidad: Seis números al año

La SMEO no garantiza, ni directa ni indirectamente,
la calidad ni eficacia de ninguno de los productos o
servicios descritos en los anuncios u otro material
de carácter comercial contenido en este número.

Comité editorial

DR. HUMBERTO BAUTISTA RODRÍGUEZ
Psicooncología
DR. MARIO CUELLAR HUBBE
Sarcomas, partes blandas y óseas
DRA. MA. ELENA CRUZ RAMOS
Prótesis maxilofacial
DR. JOSÉ HÉCTOR REYNALDO ARIAS CEBALLOS
Tumores de cabeza y cuello
DR. JAIME BERUMEN
Biología molecular
DR. JOSÉ MORALES GÓMEZ
Tumores de tórax y mediastino
DR. JUAN MANUEL RUIZ MOLINA
Tumores de colon, recto y ano
DRA. ROSALVA BARRA MARTÍNEZ
Piel y melanoma
DR. ARMANDO FERNÁNDEZ OROZCO
Coordinador Comité Científico
DR. CARLOS EDUARDO ARANDA FLORES
Colposcopia
DRA. ROCÍO DEL SOCORRO CÁRDENAS CARDOS
Oncología pediátrica
DR. EFRÁIN SALAS GONZÁLEZ
Tumores mamarios
DR. JORGE MARTÍNEZ CEDILLO
Oncología médica
DR. PEDRO DE JESÚS SOBREVILLA CALVO
Linfomas
DR. ODILON FÉLIX QUIJANO CASTRO
Tumores ginecológicos
DR. ADRIÁN CRAVIOTO VILLANUEVA
Tubo digestivo alto y hepatobiliopancreático
DRA. ARGELIA LARA
Cuidados Paliativos
DR. NARCISO HERNÁNDEZ TORIZ
Tumores urológicos
DR. CUAUHTÉMOC DE LA PEÑA HINOJOSA
Radioterapia
DRA. FERNANDO ALDACO SARVIDE
Página WEB
DR. RAFAEL MEDRANO GUZMÁN
Tumores neuroendocrinos
DR. ADOLFO FUENTES ALBUO
Sociedades internacionales: ASCO, SLACOM Y FLASCA
DR. HÉCTOR GURROLA MACHUCA
Coordinador residentes
DR. HÉCTOR MARTÍNEZ SAÍD
Relación con universidades
DR. GREGORIO QUINTERO BEULÓ
Boletín

GACETA MEXICANA DE ONCOLOGÍA

● Contents

Publisher

Cervicouterine Cancer Primary Prevention **1**
Dr. Carlos Eduardo Aranda Flores

Original articles

Primary peritoneal carcinoma. **5**
Surgical generalities for a relatively recent neoplasm
Medina-Villaseñor EA. et al.

Cisplatin plus doxorubicine in advanced soft tissue sarcoma: first line chemotherapy **12**
Calderillo-Ruiz G. et al.

Experience in organ preservation in bladder cancer with infiltration of the muscular **19**
Villavicencio-Queijeiro MA. et al.

Economic analysis of prophylactic use of colony stimulating factors to prevent febrile neutropenia events in patients receiving myeloablative chemotherapy **26**
Morgan-Villela G. et al.

Clinical case

Historical perspective of the chemotherapy in malignant pleural mesothelioma **33**
Rivera-Rivera S. et al.

In memoriam

Dr. Alfredo Cerdán Assad (1947-2008) **37**
Dr. Ochoa-Carrillo FJ.

● Contenido

Editorial

Prevención primaria del cáncer cervicouterino **1**
Dr. Carlos Eduardo Aranda Flores

Artículos originales

Cáncer primario de peritoneo. Generalidades quirúrgicas para una neoplasia relativamente reciente **5**
Medina-Villaseñor EA. et al.

Cisplatino y doxorubicina en sarcomas avanzados de partes blandas: esquema de primera línea **12**
Calderillo-Ruiz G. et al.

Experiencia en la preservación de órgano en cáncer de vejiga con infiltración a la capa muscular **19**
Villavicencio-Queijeiro MA. et al.

Análisis económico del uso profiláctico de factores estimulantes de colonias para prevenir eventos de neutropenia febril en pacientes que reciben quimioterapia mieloablativa **26**
Morgan-Villela G. et al.

Caso clínico

Perspectiva histórica de la quimioterapia en mesotelioma pleural maligno **33**
Rivera Rivera S. et al.

Semblanzas

Dr. Alfredo Cerdán Assad (1947-2008) **37**
Dr. Ochoa-Carrillo FJ.

Prevención primaria del cáncer cervicouterino

★ Dr. Carlos Eduardo Aranda Flores

Actualmente podemos prevenir el cáncer de cuello uterino con tres estrategias: la primera es abstinencia sexual; retrasar la vida sexual después de los 20 años, monogamia y el uso de condón; la segunda, a través de la prevención primaria (antes de la adquisición del virus del papiloma humano, vacunas profilácticas), en la etapa presexual y; la tercera, basada en la citología vaginal con tinción de Papanicolaou y pruebas de ADN. Para fines prácticos, la primera opción sólo la practica la minoría de la población, por lo tanto, carece de impacto significativo en la prevención del cáncer cervicouterino.

A pesar de que la citología vaginal reduce tanto la tasa de incidencia y mortalidad del cáncer cervicouterino (70%), para alcanzar estos resultados debe repetirse con frecuencia, ya que su baja sensibilidad, entre 30 a 57%, y su elevada tasa de falsos negativos hace que esta estrategia sea menos costo-efectiva.^{1,2}

El cáncer cervicouterino es causado por una infección por el virus del papiloma humano (VPH). Es necesaria la infección por VPH para que aparezcan el cáncer cervicouterino de células escamosas (y su lesión precursora, la neoplasia intraepitelial cervical o NIC de grados 1 y 2/3) y el adenocarcinoma cervicouterino (y su lesión precursora, el adenocarcinoma *in situ* [AIS]).

El VPH también causa un subgrupo de cánceres vulvares y vaginales, así como sus lesiones precursoras, la neoplasia intraepitelial vulvar (NIV) y la neoplasia intraepitelial vaginal (NIVa).

La infección por el VPH es muy común. A falta de vacunación, más de 50% de los adultos sexualmente activos se infectarán con el VPH a lo largo de la vida. La mayoría de las infecciones por VPH desaparecen sin secuelas, pero algunas avanzan hasta desembocar en cáncer cervicouterino.

La infección por el VPH de los tipos 6, 11, 16 y 18 puede ocasionar resultados anormales en la citología vaginal y lesiones displásicas de grado leve (NIC 1, NIV 1 y NIVa 1). Las lesiones por el VPH de los tipos 6 y 11 tienen pocas probabilidades de progresar hasta el cáncer, pero son clínicamente indistinguibles de las lesiones premalignas causadas por el VPH de los tipos 16 y 18.³

Los VPH de los tipos 16 y 18 causan 70% de los cánceres de ano y de pene relacionados, así como sus lesiones precursoras.

La infección por el VPH de los tipos 6 y 11 también causa verrugas genitales (condilomas acuminados), excrecencias que aparecen en la mucosa cervicovaginal, vulvar y perianal y en los genitales externos, que rara vez progresan hasta el cáncer. Se ha calculado que el riesgo de por vida de contraer verrugas genitales es superior al 10%. La incidencia de estas lesiones, por lo general, es comparable entre hombres y mujeres.

El VPH de los tipos 6 y 11 también causa la papilomatosis respiratoria recurrente (PRR), una enfermedad de los lactantes y los adultos. La papilomatosis respiratoria recurrente se caracteriza por la aparición repetida de verrugas en las vías respiratorias. En Estados Unidos, cada año se diagnostican 5,900 casos, y el tratamiento requiere intervenciones quirúrgicas repetidas.

★ Instituto Nacional de Perinatología. Jefe de Oncología.
Correo electrónico: aranda_florese@hotmail.com

▷ ESTUDIOS CLÍNICOS

La neoplasia intraepitelial cervical 2/3 y el adenocarcinoma *in situ* son los precursores inmediatos del carcinoma de células escamosas invasor y del adenocarcinoma cervicouterino invasor, respectivamente. Se ha demostrado que su detección y extirpación previene el cáncer invasor (prevención secundaria); así pues, su prevención primaria mediante la vacunación también prevendrá el cáncer invasor.

No puede emplearse el cáncer cervicouterino invasor como un punto final en los estudios de eficacia de las vacunas contra el VPH, debido a la importancia de emplear medidas de prevención secundaria. Así pues, los precursores inmediatos, tales como la NIC 2 (displasia cervicouterina de grado moderado), la NIC 3 (displasia cervicouterina de grado alto, que incluye el carcinoma *in situ*), y el adenocarcinoma *in situ* son los puntos finales más apropiados para demostrar la prevención del cáncer cervicouterino mediante las vacunas contra el VPH.

La neoplasia intraepitelial cervical 3 y el adenocarcinoma *in situ* se clasifican como cánceres cervicouterinos de grado 0, según la FIGO (Federación Internacional de Ginecología y Obstetricia). La neoplasia intraepitelial vulvar y la neoplasia intraepitelial vaginal de grados 2 y 3 son las precursoras de los cánceres vulvares y vaginales relacionados con el VPH.^{4,5}

▷ EFICACIA

Vacuna cuadrivalente. Es una vacuna recombinante con proteínas L1 parecidas a los tipos de VPH 6, 11, 16 y 18. Los tipos 16 y 18 causan aproximadamente:

- 70% de los casos de cáncer cervicouterino, adenocarcinoma *in situ*, y NIC 3;
- 70% de los casos de cáncer vulvar y vaginal relacionados con el VPH, casos de NIV 2/3, y NIVa y;
- 50% de los casos de NIC 2.

Los tipos de VPH 6, 11, 16 y 18 causan aproximadamente:

- 35 a 50% de todos los casos de NIC 1, NIV 1 y NIVa.

Los tipos de VPH 6 y 11 causan aproximadamente:

- 90% de los casos de verrugas genitales y PRR; y
- 9 a 12% de los casos de NIC 1.

Los efectos de la vacuna cuadrivalente también han sido estudiados en el VPH tipos 31, 33, 52, 56, 58 y 59.

Estos tipos causan aproximadamente:

- 11.6% de los casos de cáncer cervicouterino;
- 32.2% de los casos de NIC 1
- 39.3% de los casos de NIC 2; y
- 24.3% de los casos de NIC y AIS.

La eficacia de la vacuna cuadrivalente se evaluó en 5 estudios clínicos de fase II y III, doble ciego, con distribución al azar, controlados con placebo. El primer estudio de fase II evaluó el componente de VPH 16 de la vacuna cuadrivalente (protocolo 005, *N* = 2,391), y el segundo todos los componentes de la vacuna cuadrivalente (protocolo 007, *N* = 551). Los estudios de fase III, denominados FUTURE (siglas en inglés de “Mujeres Unidas para Reducir Unilateralmente las Enfermedades Ecto y Endocervicales”), evaluaron la vacuna cuadrivalente en 5,442 (FUTURE I), 12,157 (FUTURE II), y 3,817 (FUTURE III) participantes. En conjunto, dichos estudios evaluaron a 24,358 mujeres que tenían entre 16 a 45 años al ingreso. La mediana de duración del seguimiento fue de 3.9, 2.9, 2.9, 2.9, y 1.6 años para el protocolo 005, el protocolo 007, FUTURE I, FUTURE II, y FUTURE III, respectivamente. Las participantes recibieron la vacuna o placebo el día de su ingreso, 2 y 6 meses después. Se analizó la eficacia por separado en cada estudio y en todos los estudios combinados.

▷ VACUNAS PROFILÁCTICAS

Proporcionan anticuerpos que neutralizan el virus del papiloma humano antes que puedan infectar células huésped. Aunque no advierten positividad del VPH a largo plazo, sí previenen en establecimiento de infección persistente y asimismo, el desarrollo de neoplasia cervical. Ya que los dos factores de riesgo más importantes para el cáncer de cuello uterino son:

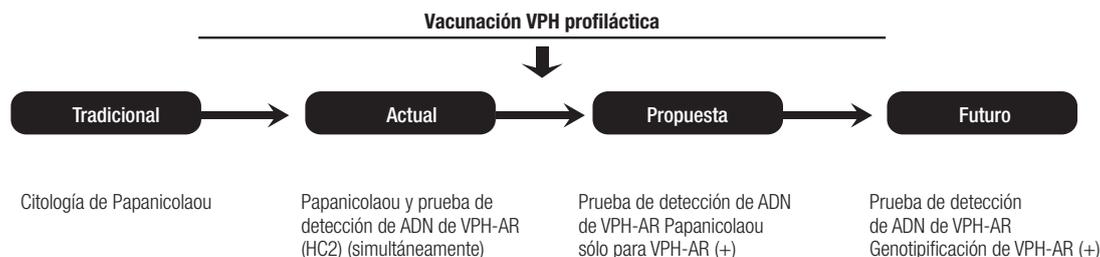
- a) Virus de alto riesgo
- b) Persistencia

En cuatro estudios controlados por placebo aleatorizados que incluyeron un total de 15,000 sujetos, la vacuna cuadrivalente recombinante contra los tipos 6,11,16 y 18 han mostrado 90 al 100% de protección contra condilomas genitales más protección contra neoplasia cervical y vaginal en mujeres que tienen una serología negativa para los tipos del VPH cubiertos. En el 2006 la vacuna cuadrivalente recibió la aprobación de

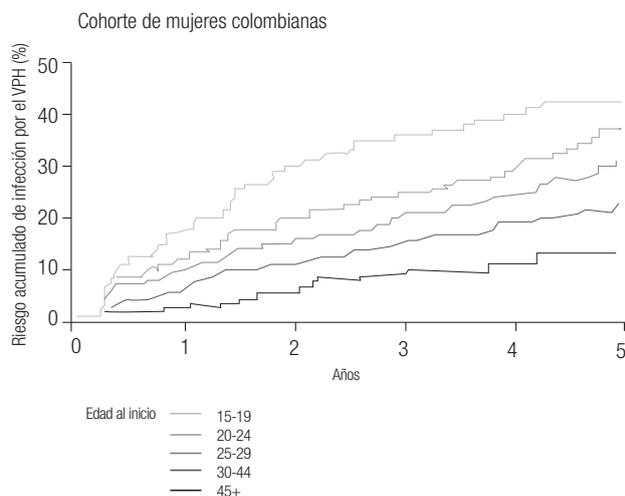
la FDA como vacuna para mujeres en edades de 9 a 26 años. Actualmente, esta vacuna se ha autorizado hasta los 45 años de edad y en los hombres tiene una respuesta hasta del 91% con títulos de anticuerpos protectores. Una vacuna bivalente para tipos 16 y 18 ha mostrado eficacia similar con 98 y 100% de seguridad con una protección cruzada eficaz para el tipo 45 y 31.

Ambas vacunas administradas en 3 dosis intramusculares durante un periodo de 6 meses, han mostrado ser extremadamente seguras y bien toleradas. Las estrategias de vacunación deben enfatizar la administración previa al inicio de la vida sexual, cuando la protección que proveen es cercana al 100%. De cualquier modo, una

historia de relaciones sexuales previas o enfermedades relacionadas al VPH no están contraindicadas para la administración de la vacuna porque no se sabe qué tipo viral padecieron. Para realizar las pruebas para el VPH, no se recomienda una vacunación previa. El comité sobre prácticas de inmunización aconseja que la vacunación para el VPH debe ser administrada de rutina a mujeres en edades de 11 a 12 años y está permitida la administración de la misma para mujeres de 9 a 45 años, ya que una mujer de 26 a 45 sexualmente activa está en riesgo de infectarse con virus oncogénicos y enfermedades vinculadas con éstos.

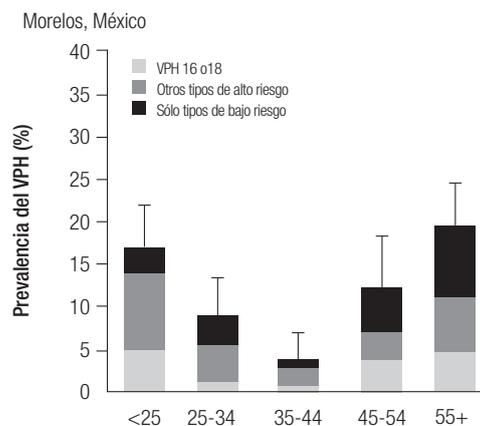


Las mujeres siguen en riesgo de contraer la infección por el VPH durante toda la vida



Adaptado de Muñoz N y cols. J Infect Dis. 2004;190:2077-2087. Reimpreso con autorización de The University of Chicago Press. Copyright 2004 por The Infectious Diseases Society of America.

Prevalencia del VPH por edades: resultados de 15 regiones en 4 continentes (N= 18,498)



Basado en encuestas de prevalencia del VPH del Organismo Internacional de Investigación sobre el Cáncer (IARC), 1993-2004. Franceschi S y cols. Int J Cancer. 2006;119:2677-2684

- En algunas regiones, la prevalencia del VPH llegó al máximo antes de los 25 años y luego declinó.
- En otras regiones, llegó al máximo más tarde.
- En Chile, Colombia y México, se observó un segundo pico en mujeres ≥ 45 años de edad.
- En China, India y Nigeria, la prevalencia se mantuvo alta en todos los grupos de edad.

▷ CONCLUSIÓN

En países en donde la prevalencia del cáncer de cuello uterino es elevada, es conveniente la prevención primaria con base en la vacuna profiláctica (bivalente o cuadrivalente), protegiendo 70 al 80% de cáncer de cuello uterino y deben realizarse los métodos de investigación mediante la citología vaginal y preferentemente con el estudio del ADN en pacientes vacunadas.

Bibliografía

1. Franco EL, Schlecht NF, Saslow D. The epidemiology of cervical cancer. *Cancer J* 2003;9:348-59.
2. Monsonego J, Bosch FX, Coursaget P, Cox JT *et al.* Cervical cancer control, priorities and new directions. *Int J Cancer* 2003;108:329-33.
3. Bosch FX, Munoz N. The viral etiology of cervical cancer. *Virus Res* 2002;89:183-90.
4. Franco EL. Measurement errors in epidemiological studies of human papillomavirus and cancer. *IARC Sci Publ* 1992;181-97.
5. Walboomers JM, Jacobs MV, Manos MM, Bosch FX *et al.* Human papillomavirus is a necessary cause of invasive cervical cancer worldwide. *J Pathol* 1999;189:12-19.

Cáncer primario de peritoneo. Generalidades quirúrgicas para una neoplasia relativamente reciente

Primary peritoneal carcinoma. Surgical generalities for a relatively recent neoplasm

Medina-Villaseñor EA¹, Quezada-Adame I², Aboites-Lucero JL², Jiménez-Becerra S², Neyra-Ortiz E², Vega-Reyes BE².

▷ RESUMEN

Objetivo: Revisar los avances en el diagnóstico y tratamiento quirúrgico del cáncer primario de peritoneo. Presentar los avances en epidemiología y patología, cuadro clínico, tratamiento quirúrgico y guías de manejo en cáncer de peritoneo.

Diseño: Revisión bibliográfica.

Material y métodos: Se consultaron las bases de datos Medline, PubMed, Cochrane, Medigraphic, con la palabra clave “carcinoma primario de peritoneo”, se incluyeron artículos originales y guías de manejo en oncología.

Resultados: El carcinoma primario de peritoneo es una patología relativamente nueva, se caracteriza por carcinomatosis anormal de la cavidad peritoneal con involucro mínimo o nulo de los ovarios. El carcinoma primario de peritoneo es similar al carcinoma seroso papilar de ovario en la presentación clínica, apariencia histológica y respuesta al tratamiento. Aunque existen muchas similitudes entre estas dos patologías, los estudios moleculares y epidemiológicos sugieren que son entidades distintas. La exploración quirúrgica es importante no únicamente para establecer el diagnóstico

▷ ABSTRACT

Objective: To review the advances in the diagnostic and surgical treatment of primary peritoneal cancer. To present the advances in epidemiology, pathology, clinical presentation, surgical management and clinical trials, in peritoneal cancer.

Design: Bibliographic review.

Material and methods: it was searched databases Medline, PubMed, Cochrane, Medigraphic under the keyword “primary peritoneal cancer”. Original research articles and clinical practice guidelines in oncology were included in the review.

Results: Primary peritoneal carcinoma is a relatively newly defined disease entity that is characterized by abnormal carcinomatosis of the peritoneal cavity with minimal or no involvement of the ovaries. Primary peritoneal carcinoma is similar to papillary serous carcinoma of the ovary in clinical presentation, histologic appearance, and response to treatment. Although there are many similarities between epithelial ovarian carcinoma and peritoneal carcinoma, molecular and epidemiologic studies suggest that these are two distinct entities. Surgical exploration is important not only for establishing a diagnosis but also for surgical cytoreduction. The patients should be treated with cisplatin-based regimens. The survival rate is significantly worse than that of women with epithelial ovarian cancer.

1 Cirujano Oncólogo. Hospital Star Médica Santa Fe, México, D.F.
2 Unidad de Oncología, Hospital Star Médica Santa Fe, México, D.F. Servicio de Cirugía Oncológica, Ginecología Oncológica, Anatomía Patológica. Centro Oncológico Betania, México, D.F.

Correspondencia y sobretiros: Dr. Efraín Absalón Medina Villaseñor. Cirujano Oncólogo. Torre de Consultorios II, No. 316. Hospital Star Médica Santa Fe. San Luis Potosí No. 143, Col. Roma, Del. Cuauhtémoc C.P. 06700, México, D.F. Tel: 5858 4039.
Correo electrónico: efra73@hotmail.com www.oncologibetania.com

sino para la citorreducción quirúrgica. Estos pacientes deben recibir quimioterapia adyuvante a base de platino. La supervivencia es significativamente menor que aquellas mujeres con cáncer de ovario.

Conclusión: La citorreducción quirúrgica es importante, es necesaria cirugía extensa o detumoración para reseca la enfermedad.

Palabras clave: carcinoma primario de peritoneo, carcinomatosis, citorreducción quirúrgica.

Conclusion: *Surgical cytoreduction is important and extensive cytoreduction or debulking is needed to remove the disease.*

Key words: *primary peritoneal carcinoma, carcinomatosis, surgical cytoreduction.*

▷ INTRODUCCIÓN

El carcinoma primario de peritoneo es una entidad patológica definida recientemente, se caracteriza por una carcinomatosis anormal de la cavidad peritoneal con involucre mínimo o negativo de los ovarios. El primer caso reportado apareció en 1957, se trató de una mujer de 27 años, con un tumor del peritoneo pélvico semejante a un carcinoma de ovario seroso papilar, sin embargo, los ovarios y las trompas de Falopio fueron completamente normales. El carcinoma primario de peritoneo fue inicialmente clasificado como una variante del mesotelioma, pero hasta 1977 fue reconocido como una entidad patológica de origen mulleriano.¹ El carcinoma primario de peritoneo es similar al carcinoma seroso papilar de ovario en la presentación clínica, apariencia histológica y respuesta al tratamiento.^{2,3} En realidad, 10-15% de los casos de “cáncer de ovario” avanzado deberían reclasificarse como carcinomas peritoneales primarios.⁴ Aunque existen muchas similitudes entre el cáncer de ovario epitelial y el carcinoma peritoneal, los estudios moleculares y epidemiológicos sugieren que estas dos patologías son diferentes.^{4,5,6} Esta entidad puede ocurrir después de efectuar una salpingooforectomía bilateral y se asocia con mutaciones en el gen BRCA.

Esta patología se presenta con síntomas y signos gastrointestinales inespecíficos y es común que el manejo inicial sea por un cirujano general por la presencia de oclusión intestinal o datos de abdomen agudo. El objetivo del estudio es realizar una revisión bibliográfica de las principales bases de datos en relación con los avances en el diagnóstico y tratamiento quirúrgico del cáncer primario de peritoneo. Presentar los avances en epidemiología y patología, cuadro clínico, tratamiento quirúrgico y guías de manejo en cáncer de peritoneo.

▷ ANTECEDENTES

Inicialmente los tumores primarios del peritoneo fueron clasificados como mesoteliomas, se consideraba que tenían un origen común, sin embargo, los estudios epidemiológicos revelaron diferencias significativas entre las dos patologías.^{1,6} El 70% de los mesoteliomas malignos ocurren en hombres, aproximadamente 85% de los pacientes tienen el antecedente de exposición al asbesto. El carcinoma primario de peritoneo ocurre casi exclusivamente en mujeres y no se ha reportado la asociación con exposición a los asbestos.

El primer reporte de carcinoma primario de peritoneo que se desarrolló después de una ooforectomía bilateral fue publicado en 1982, en este estudio los autores reportan una carcinomatosis intraabdominal semejante al carcinoma seroso papilar en 3 mujeres que fueron sometidas a ooforectomía profiláctica bilateral por historia familiar de cáncer de ovario.⁷

En 1992, se encontraron mutaciones en el gen BRCA1 en 2 casos (11%) de mujeres con carcinoma primario de peritoneo.¹

▷ EPIDEMIOLOGÍA

Se desconoce la incidencia exacta del carcinoma primario de peritoneo, se calcula que aproximadamente 10% de los casos diagnosticados como cáncer de ovario son realmente primarios de peritoneo, por lo tanto, se estima que existen aproximadamente 2,000 casos anuales en Estados Unidos. Debido a que existe un mayor conocimiento de esta entidad, se presenta un incremento relativo en la frecuencia, se estima que hasta 18% de las laparotomías realizadas por cáncer de ovario en el reporte final de patología corresponden a cáncer primario de peritoneo. Encontramos

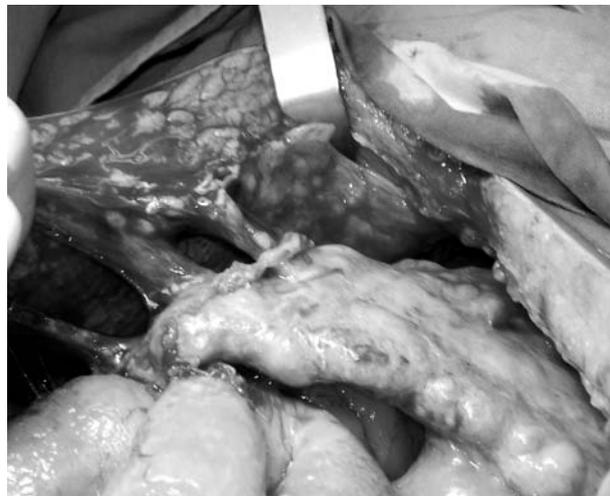
Foto 1.

Oclusión intestinal secundaria a carcinoma primario de peritoneo, "omental cake".



Foto 2.

Carcinoma primario de peritoneo con invasión de epiplón.



diferencias epidemiológicas entre el cáncer primario de peritoneo y mesotelioma. El mesotelioma maligno ocurre usualmente en hombres (60-80%), y en más del 80% hay evidencia de exposición al asbesto, tiene pobre respuesta a la quimioterapia y el tiempo de supervivencia es corto.^{1,2,3}

El cáncer primario de peritoneo ocurre casi exclusivamente en mujeres, aunque se han reportado dos casos en hombres,^{8,9} y no existe antecedente de exposición al asbesto.

Estudios recientes se han enfocado en las diferencias epidemiológicas entre carcinoma primario de peritoneo y el cáncer de ovario epitelial.^{4,10,11} Al momento del diagnóstico, las mujeres con cáncer primario de peritoneo tienen mayor edad que las mujeres con cáncer de ovario (64 vs. 55 años), menarca más tardía (13.3 vs. 12.8 años) y el uso de talco es menos común.¹⁰ En un estudio de Halperin y cols.,⁴ menciona que las mujeres con cáncer primario de peritoneo tienen menarca más temprana, mayor número de embarazos e incidencia baja de antecedentes familiares positivos para cáncer ginecológico, comparado con las mujeres con tumores malignos de ovario. Ningún estudio muestra diferencias significativas con relación a la raza, nivel socioeconómico, tabaquismo, anticonceptivos orales o terapia de reemplazo hormonal. Se desconoce si el embarazo o el uso de anticonceptivos orales disminuye el riesgo para cáncer peritoneal, también se desconoce si la infertilidad incrementa el riesgo para cáncer primario de peritoneo. Las mujeres con mutaciones del BRCA1 tienen riesgo aumentado para desarrollar cáncer primario de peritoneo, en estas mujeres se estima que el riesgo

para desarrollarlo después de ooforectomía profiláctica es aproximadamente del 5-10%. Se desconoce el riesgo para mujeres con mutaciones BRCA2.¹

▷ CUADRO CLÍNICO

La presentación clínica para mujeres con cáncer primario de peritoneo es igual al que presentan las pacientes con cáncer de ovario epitelial avanzado. El 75% de los casos tienen diagnóstico preoperatorio de cáncer de ovario.

Los síntomas más comunes son dolor abdominal (65%), distensión abdominal (51%), cambios en el hábito intestinal (30%), dispepsia (20%), náusea/vómito (9%), frecuencia urinaria (6%).¹ Se encuentran asociados: distensión abdominal, plenitud posprandial y cambios en el hábito intestinal en 80% de los casos incluyendo oclusión intestinal^{1,12} (**Foto 1**). Únicamente 6% de los casos son asintomáticos. El examen pélvico puede ser normal debido a que existe afectación mínima de los ovarios y puede haber retraso en el diagnóstico.

En la exploración física, aproximadamente 50-80% de los pacientes tienen evidencia de ascitis, 30% presentan tumor abdominal palpable o tumor pélvico. El examen pélvico es normal en 30-50% de los casos. El CA-125 se encuentra aumentado (mayor de 35.0 µg/mL) en más del 90% de los pacientes, con una media de 1,320 µg/mL.^{1,12,13}

El carcinoma primario de peritoneo se disemina principalmente de forma transperitoneal; sin embargo, se han

encontrado metástasis linfáticas y hematógenas.¹³ El sitio más común de invasión es el epiplón en 90-100% de los casos (**Foto 2**). Aunque el involucro de ovarios es mínimo o nulo, cuando están presentes se encuentran implantes tumorales en más del 90% de los casos.¹ Los principales sitios de extensión tumoral en orden de frecuencia son epiplón (98%), ovarios (95%), peritoneo pélvico (93%), peritoneo abdominal (88%), diafragma (84%), ascitis maligna (80%), ganglios linfáticos paraaórticos (20%), cavidad pleural (17%), parénquima hepático (10%).^{1,13}

▷ **PATOLOGÍA**

La apariencia macroscópica del carcinoma primario de peritoneo es similar a la etapa avanzada de cáncer epitelial de ovario, excepto en que los ovarios son de tamaño normal con implantes tumorales mínimos o negativos en la superficie de los ovarios. Típicamente se encuentran implantes tumorales extensos en el peritoneo abdominal y pélvico, ascitis, “omental cake”, implantes diafragmáticos y derrame pleural.

El diagnóstico debe ser realizado después de una evaluación cuidadosa de la pieza quirúrgica, inicialmente puede ser indistinguible del cáncer de ovario epitelial. En 1988, Mills y cols.¹⁴ fueron los primeros en establecer los criterios para separar estas dos entidades: ovarios macroscópicos normales, tamaño menor o igual a 3 cm, con implantes en la superficie e invasión mínima.

En 1990, Fromm y cols.¹⁵ propusieron una definición que incluía tamaño del tumor menor o igual a 4 cm, con implantes en los ovarios de 1-15 mm.

La definición más aceptada de carcinoma primario de peritoneo es la adoptada por el *Gynecologic Oncology Group* (GOG) que los define de la siguiente manera:^{2,3,5}

1. Ambos ovarios deben ser fisiológicamente de tamaño normal, o aumentados de tamaño por un proceso benigno.
2. La afectación de los sitios extraováricos debe ser mayor que la presentada en la superficie de cualquier ovario.
3. Microscópicamente, el componente del ovario debe ser uno de los siguientes:
 - No existente.
 - Confinado a la superficie epitelial del ovario sin evidencia de invasión cortical.
 - Afectando la superficie epitelial del ovario y estroma cortical adyacente, pero con ningún implante tumoral menor de 5 x 5 mm.
 - Tumor menor de 5 x 5 mm en el ovario, asociado o no a implante superficial.

4. Las características histológicas y citológicas del tumor deben ser predominantemente del tipo seroso, el cual es similar o idéntico al adenocarcinoma seroso papilar del ovario de cualquier grado.

La histología del carcinoma primario de peritoneo es usualmente indistinguible del carcinoma seroso papilar del ovario. Tiene un patrón papilar predominante y frecuentemente contiene cuerpos de psamoma. Es común la necrosis y reacción desmoplásica. Los tumores son frecuentemente de alto grado, con células atípicas, nucléolo prominente y cuenta mitótica elevada. Aunque la histología serosa papilar representa más del 90% de las neoplasias peritoneales, existen reportes de histología endometriode, tumores mucinosos extraováricos, tumores mullerianos mixtos primarios de peritoneo y sarcomas del estroma endometrial de peritoneo.¹⁵

Los estudios de inmunohistoquímica del cáncer primario de peritoneo, son similares a los del cáncer epitelial de ovario: son positivos a citoqueratina, antígeno de membrana epitelial (EMA), CA 125, p53, S100, Ber-EP4, B72.3 y la incidencia de aneuploidía.¹⁶

Al comparar los estudios entre cáncer primario de peritoneo y cáncer epitelial de ovario, se han encontrado niveles significativamente bajos en la expresión del antígeno carcinoembrionario (CEA), receptores de estrógeno (ER) y receptores de progesterona (PR).

Sin embargo, se han encontrado marcadores elevados en cáncer primario de peritoneo en HER2/NEU y Ki-67 (marcadores de proliferación celular).⁵

▷ **ESTADIFICACIÓN**

El carcinoma primario de peritoneo no tiene un sistema de estadificación distinto. El sistema de la FIGO para cáncer de ovario se aplica generalmente a las mujeres con neoplasias malignas peritoneales. Sin embargo, nunca puede clasificarse como Etapa I de carcinoma primario de peritoneo con este sistema de estadificación, porque las pacientes usualmente se presentan con diseminación peritoneal extensa, la mayoría de los casos (70-75%) son etapa III. Aproximadamente 25% de las pacientes se presentan con enfermedad en etapa IV, usualmente con derrame pleural maligno o metástasis hepáticas parenquimatosas. Existe únicamente un pequeño número de casos en los cuales la enfermedad estuvo limitada a la pelvis.¹

▷ **EVALUACIÓN PREOPERATORIA**

En aproximadamente 75-80% de los casos, el diagnóstico preoperatorio es cáncer de ovario, la evaluación

Imagen 1.

TAC pelvis: ascitis, implantes peritoneales.



Imagen 2.

TAC pelvis: ascitis, implantes peritoneales y ovarios de tamaño normal.



pretratamiento debe incluir una historia clínica completa, la exploración física evaluará la extensión de la enfermedad en la pelvis, posible infiltración rectal, ascitis, “omental cake” y derrame pleural. Los estudios de gabinete deben incluir radiografía de tórax para descartar metástasis, derrame pleural y evaluar el riesgo anestésico. El ultrasonido pélvico y la TAC abdomen/pelvis son de utilidad para evaluar la extensión de la enfermedad. Aunque el diagnóstico de cáncer primario de peritoneo no puede ser realizado en el preoperatorio, se puede sospechar cuando los estudios radiológicos revelan la evidencia de carcinomatosis con ovarios de tamaño normal (**Imagen 1**). En un estudio de 36 mujeres con carcinoma primario de peritoneo, la TAC preoperatoria reveló ascitis (80%), afectación de epiplón (78%), engrosamiento de peritoneo (61%), pared de sigmoides engrosada (28%), derrame pleural (30%) y ovarios de tamaño normal (85%)^{17,18,19} (**Imagen 2**).

Los estudios de laboratorio deben incluir biometría hemática completa, tiempos de coagulación, electrolitos séricos, evaluación de la función renal y hepática, marcador tumoral CA 125. No se ha demostrado que otros marcadores tumorales sean de utilidad clínica.

La paracentesis no está indicada a no ser que la/el paciente tenga ascitis a tensión, asociada a compromiso respiratorio, hemodinámico o por indicación de diagnóstico preoperatorio en pacientes candidatas a quimioterapia neoadyuvante (no candidata a cirugía, enfermedad extensa que no se garantice citorreducción óptima).

En pacientes con derrame pleural, la toracocentesis se indica para estadificación, mejorar los síntomas de dificultad respiratoria u optimizar la función pulmonar en las pacientes candidatas a cirugía.

▷ MANEJO QUIRÚRGICO

Debido a la similitud clínica y patológica entre el cáncer de ovario epitelial y el cáncer primario de peritoneo, muchos autores han sugerido un plan de tratamiento idéntico al empleado en cáncer de ovario.^{2,3,12,20} La exploración quirúrgica es importante para establecer el diagnóstico y realizar una cirugía de citorreducción. En 98% de los casos es necesaria una citorreducción extensa por tumor en la pared abdominal y enfermedad pélvica. La cirugía debe incluir histerectomía con salpingooforectomía bilateral. Debido a que el diagnóstico sólo puede ser realizado después del estudio histopatológico, todos los casos son manejados quirúrgicamente como si fuera cáncer de ovario epitelial. Se realiza omentectomía porque se encuentra infiltración tumoral en 80-100% de los pacientes. En caso de adenopatías macroscópicas pélvicas y paraaórticas se realiza disección ganglionar, pero la disección de rutina no es necesaria. La resección de implantes peritoneales y diafragmáticos se realiza frecuentemente por citorreducción. La resección intestinal y esplenectomía sólo están indicadas para prevenir obstrucción intestinal y asegurar una citorreducción óptima (**Foto 3**).

Debido a que la estadificación de la FIGO en cáncer de ovario epitelial se aplica en cáncer primario de peritoneo, se utilizan los términos “óptimo” y “subóptimo”. El término óptimo se refiere a enfermedad residual menor de 1 cm de diámetro. El grupo de oncología ginecológica (GOG) usa la definición de citorreducción óptima para el cáncer de ovario y de peritoneo.

Existen pocos estudios que evalúan la eficacia de la citorreducción en cáncer primario de peritoneo, a pesar de la literatura extensa en cáncer de ovario.¹³ Se menciona

Foto 3.

Pieza quirúrgica: epiplón, útero y anexos, implantes tumorales, disección ganglionar, biopsias selectivas.



Foto 4.

Cirugía de citorreducción óptima.



una mejoría en el tiempo de supervivencia en pacientes con citorreducción óptima más quimioterapia adyuvante con platino.^{11,12,21}

El objetivo del tratamiento quirúrgico es realizar una cirugía de citorreducción óptima, para asegurar esto, se sugiere que las pacientes sean referidas a un cirujano oncológico para el manejo quirúrgico, debido a que la citorreducción óptima depende de la extensión de la enfermedad y el entrenamiento del cirujano.¹

Las recomendaciones actuales según el consenso nacional de cáncer de ovario es realizar el esfuerzo máximo quirúrgico de citorreducción, con el propósito de dejar un residuo macroscópico menor a 2.0 cm (puede existir un remanente en “grano de mijo” diseminado en todo el peritoneo, siempre y cuando ninguno de estos fragmentos mida más de 0.5 cm). Pueden ser necesarias resecciones orgánicas múltiples, dos anastomosis en intestino delgado (una en colon), resección parcial vesical c/s esplenectomía, linfadenectomía pélvica y paraaórtica formales, peritonectomía parcial en algunos casos, todo ello incluso en la cirugía primaria etapificadora²² (Foto 4).

La citorreducción óptima es menos frecuente en cáncer primario de peritoneo que en cáncer de ovario, se ha reportado que es posible en menos del 50% de los casos.^{4,15}

▷ QUIMIOTERAPIA DE PRIMERA LÍNEA

La terapia neoadyuvante se ha utilizado en mujeres con cáncer de ovario avanzado, cuando no es posible garantizar una reducción óptima. Se administra quimioterapia neoadyuvante para disminuir el volumen tumoral, la posibilidad de realizar cirugía de citorreducción óptima es mayor y disminuye la morbilidad quirúrgica. En los pacientes que respondieron a la quimioterapia neoadyuvante, se someten a laparotomía exploradora, se realiza histerectomía, salpingooforectomía bilateral y omentectomía, debido a que la actividad tumoral en estos sitios no es esterilizada completamente con la quimioterapia.²³

Debe tenerse juicio necesario para tomar en cuenta que, si al inspeccionar la cavidad peritoneal consideramos que nuestra cirugía resultará incompleta, ni siquiera subóptima, es preferible tomar una biopsia, lo que permitirá un posoperatorio con recuperación rápida, para que la paciente inicie tratamiento con quimioterapia de inducción, y posteriormente, se le someta a una laparotomía de intervalo. La laparotomía citorreductora secundaria es una situación diferente, ya que el esfuerzo máximo quirúrgico es justificable incluso en resecciones multiviscerales y exenteración pélvica, debido a que la mayoría de estas pacientes ya no tendrá otra alternativa

de manejo, a excepción de los casos en donde se dese-ará evaluar segundas o terceras líneas de quimioterapia con motivo de protocolos de estudio. En dado caso, el procedimiento deberá ser limitado para permitir la rápida recuperación posoperatoria y el inicio de la quimioterapia a la brevedad.²²

Se ha encontrado que los agentes quimioterapéuticos para cáncer primario de peritoneo son los que han mostrado eficacia para cáncer de ovario epitelial avanzado. El esquema más utilizado es a base de cisplatino,²³ sin embargo, las recomendaciones actuales incluyen la combinación de taxanos con carboplatino (carboplatino/paclitaxel). Actualmente, se realizan varios estudios clínicos de fase II y III para investigar si es benéfico incorporar un tercer medicamento (ciclofosfamida,^{24,25,26} irinotecan, entre otros) a los regímenes terapéuticos.

► SUPERVIVENCIA

El cáncer primario de peritoneo es una patología letal, con una supervivencia menor al cáncer de ovario. El tiempo promedio es de 7-24 meses, la tasa de supervivencia a 5 años es de 0-22%, en la mayoría de los casos no se completa una cirugía de citorreducción óptima.¹

Se han evaluado varios factores pronóstico de los cuales han impactado en la supervivencia el uso de cisplatino, esquemas combinados de quimioterapia, ausencia de mitosis, cirugía de citorreducción óptima y edad de la paciente. Los estudios sugieren que la cirugía de citorreducción puede ser efectiva cuando se combina con quimioterapia perioperatoria.^{27,28}

► CONCLUSIONES

La cirugía más quimioterapia, constituye la piedra angular en el plan terapéutico frente al cáncer primario de peritoneo. No se cuestiona el papel de la cirugía desde el diagnóstico, estadificación y finalmente como citorreducción terapéutica, con un impacto en la supervivencia. Se deben conocer las generalidades en el abordaje diagnóstico y conceptos básicos de los procedimientos quirúrgicos en cáncer peritoneal y cáncer epitelial de ovario que aunque diferentes en su patogenia y pronóstico, son similares en el manejo quirúrgico y adyuvante. El cirujano debe conocer la importancia de realizar un máximo esfuerzo quirúrgico para mejorar la sobrevida, debe considerar que esta patología se puede encontrar en un cuadro de suboclusión intestinal, o bien, como hallazgo inesperado en cirugía de urgencia.

Bibliografía

1. Goff, Barbara. Primary peritoneal cancer. En: Gershenson DM. Gynecologic Cancer: Controversias in Management, Philadelphia: Elsevier 2004;527-541.
2. Chu CS, Menzin AW, Leonard DG et al. Primary peritoneal carcinoma: A review of the literature. *Obstet Gynecol Surv* 1999;54:323-335.
3. Eltabbakh GH, Piver MS. Extraovarian primary peritoneal carcinoma. *Oncology* 1998;12:813-819.
4. Halperin R, Zehavi S, Langer R et al. Primary peritoneal serous papillary carcinoma: A new epidemiologic trend? A matched-case comparison with ovarian serous papillary cancer. *Int J Gynecol Cancer* 2001;11:403-408.
5. Halperin R, Zehavi S, Hadas E et al. Immunohistochemical comparison of primary peritoneal and primary ovarian serous papillary carcinoma. *Int J Gynecol Pathol* 2001;20:341-345.
6. Eltabbakh GH, Piver MS, Natarajan N, Mettlin CJ. Epidemiologic differences between women with extraovarian primary peritoneal carcinoma and women with epithelial ovarian cancer. *Obstet Gynecol* 1998;91:254-259.
7. Tobacman JK, Tucker MA, Kase R. Intraabdominal carcinomatosis after prophylactic oophorectomy in ovarian cancer prone families. *Lancet* 1982;2:795-797.
8. Shmeuli E, Leider-Trejo L, Schwartz I et al. Primary papillary serous carcinoma of the peritoneum in a man. *Ann Oncol* 2001;12:563-567.
9. Shah IA, Jayram L, Gani OS et al. Papillary serous carcinoma of the peritoneum in a man: A case report. *Cancer* 1998;82:860-866.
10. Eltabbakh GH, Piver MS, Natarajan N, Mettlin CJ. Epidemiologic differences between women with extraovarian primary peritoneal carcinoma and women with epithelial ovarian cancer. *Obstet Gynecol* 1998;91:254-259.
11. Ben-Baruch G, Sivan E, Moran O et al. Primary peritoneal serous papillary carcinoma: A study of 25 cases and comparison with stage III-IV ovarian papillary serous carcinoma. *Gynecol Oncol* 1996;60:393-396.
12. Eltabbakh GH, Wermess BA, Piver S, Blumenson LE. Prognostic factors in extraovarian primary peritoneal carcinoma. *Gynecol Oncol* 1998;71:230-239.
13. Fromm GL, Gershenson DM, Silva EG. Papillary serous carcinoma of the peritoneum. *Obstet Gynecol* 1990;75:75-89.
14. Mills SE, Andersen WA, Fechner RE, Austin MB. Serous surface papillary carcinoma: A clinicopathologic study of 10 cases and comparison with stage III-IV ovarian serous carcinoma. *Am J Surg Pathol* 1988;12:827-834.
15. Raju U, Fine G, Greenawald KA, Ohorodnik JM. Primary papillary serous neoplasia of the peritoneum: A clinicopathologic and ultrastructural study of eight cases. *Hum Pathol* 1989;20:426-436.
16. Attanoos RL, Webb R, Dojcinov SD, Gibbs AR. Value of mesothelial and epithelial antibodies in distinguishing diffuse peritoneal mesothelioma in females from serous papillary carcinoma of the ovary and peritoneum. *Histopathology* 2002;40:237-44.
17. Zissin R, Hertz M, Shapiro-Feinberg M et al. Primary serous papillary carcinoma of the peritoneum: CT findings. *Clin Radiol* 2001;56:740-745.
18. Kebapci M, Yalcin OT, Dündar E, Ozalp SS, Kaya T. Computed tomography findings of primary serous papillary carcinoma of the peritoneum in women. *Eur J Gynecol Oncol* 2003;24:552-6.
19. Chiou SY, Sheu MH, Wang JH, Chang CY. Peritoneal serous papillary carcinoma: a reappraisal of CT imaging features and literature review. *Abdom Imaging* 2003;28:815-9.
20. Morgan R, Alvarez R, Armstrong DK et al. Cáncer de ovario. En: Clinical Practice Guidelines in Oncology. National Comprehensive Cancer Network. *GAMO* 2005;4(Suppl 3):150-184.
21. Kennedy AW, Markman M, Webster KD et al. Experience with platinum-paclitaxel chemotherapy in the initial management of papillary serous carcinoma of the peritoneum. *Gynecol Oncol* 1998;71:288-290.
22. Botello HD, Capdeville GA, Brom VR, Stankov A, Recinos ME. Generalidades en el abordaje diagnóstico y conceptos básicos de los procedimientos quirúrgicos en cáncer epitelial de ovario. *GAMO* 2006;5(Suppl 3):8-10.
23. Ozols RF, Rubin SC, Thomas GM, Robboy SJ. Epithelial ovarian cancer. En: Hoskins WJ, Perez CA, Young RC (eds): Principles and Practice of Gynecologic Oncology. 3rd ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins 2000:981-1057.
24. Thigpen T, Stuart G et al. Clinical trials in ovarian carcinoma: requirements for standard approaches and regimens. *Ann Oncol* 2005;16(Suppl 8):S83-S-88.
25. Rose PG. Gemcitabine reverses platinum resistance in platinum-resistant ovarian and peritoneal carcinoma. *Int J Gynecol Cancer* 2005;15:18-22.
26. Micha JP, Goldstein BH, Rettenmaier MA et al. A phase II study of outpatient first-line paclitaxel, carboplatin, and bevacizumab for advanced-stage epithelial ovarian, peritoneal or fallopian tube cancer. *Int J Gynecol Cancer* 2007;17:771-776.
27. Look M, Chang D, Sugarbaker PH. Long term results of cytoreductive surgery for advanced and recurrent epithelial cancers and papillary serous carcinoma of the peritoneum. *Int J Gynecol Cancer* 2003;13:764-70.
28. Nam JH, Kim YM, Jung MH et al. Primary peritoneal carcinoma: experience with cytoreductive surgery and combination chemotherapy. *Int J Gynecol Cancer* 2006;16:23-28.

Cisplatino y doxorubicina en sarcomas avanzados de partes blandas: esquema de primera línea

Cisplatin plus doxorubicine in advanced soft tissue sarcoma: first line chemotherapy

Calderillo-Ruiz G¹, Juárez-Solís E¹, Gallardo-Rincón D¹, Padilla-Rosciano A², Domínguez-Parra L², Albarrán-García A⁴, Cano-Blanco C¹, Trejo-Durán GE³.

▷ RESUMEN

La quimioterapia estándar en sarcomas de partes blandas avanzada (SPB), debe incluir doxorubicina con otro fármaco, siendo la ifosfamida la más utilizada.

Objetivo: Evaluamos la eficacia y toxicidad de la combinación doxorubicina y cisplatino como tratamiento de primera línea en pacientes con SPB inoperables.

Material y métodos: Fueron incluidos 31 pacientes con el diagnóstico de SPB localmente avanzado o metastático irresecable sin quimioterapia previa. Recibieron cisplatino 100 mg/m² día 1 y doxorubicina 70 mg/m² día 1 cada 21 días.

Resultados: Fueron 20 mujeres y 11 hombres con edad media de 53 años (intervalo 21-74), de localización predominante en extremidades en 18 casos, seguido de tronco en 8 y retroperitoneo en 5. La enfermedad metastásica se presentó en 21 pacientes y el resto con enfermedad localmente avanzada. Los tipos histológicos más frecuentes fueron el sarcoma sinovial en 9 casos, histiocitoma fibroso maligno y liposarcoma en 5 cada uno y leiomiomasarcoma en 4. El número promedio de ciclos por pacientes fue de 4 (intervalo 2-8), lográndose 35.5% de respuestas globales (1 respuesta completa y 10 respuestas parciales), 32.1% de enfermedad estable y 32.1% de enfermedad progresiva. Los sarcomas de

▷ ABSTRACT

The standard chemotherapy for soft tissue sarcoma (STS) must include doxorubicine with another drug, ifosfamide is the most used.

Objective: *To evaluate the efficacy and toxicity of the combination doxorubicine and cisplatin as first-line treatment in patients with irresectable soft tissue sarcoma.*

Material and methods: *Thirty one patients were included; they had STS diagnosis, locally advanced or irresectable metastatic, without previous chemotherapy. They received cisplatin 100 mg/m² (day one) and doxorubicine 70 mg/m² (day one), every 21 days.*

Results: *Twenty women and eleven men with median age of 53 years (interval 21-74), predominantly localized in limbs (18 cases); eight in trunk, and five in retroperitoneum. Twenty one patients had metastatic disease; the rest had locally advanced disease. The most frequent histological types were synovial sarcoma (9 cases); malignant fibrosis histiocytoma and liposarcoma (5 cases); and leiomyosarcoma (4 cases). The average cycle per patient was 4 (interval 2-8). It had 35.5% global outcomes (1 complete outcome and 10 partial outcomes); 32.1% stable disease, and 32.1% progressive disease. The sarcomas in the limbs had the highest global outcome with 59%, higher to 12% in the trunk, and 0% in retroperitoneum. The group median survival was 13 months. Surgical resection*

1 Oncólogo Médico. 2 Cirujano Oncólogo, 3Oncólogo Radioterapeuta, 4Médico General.

Correspondencia: Dr. Germán Calderillo. Sociedad Médica, Instituto Nacional de Cancerología. Av. Sn. Fernando núm. 22, Col. Sección

16, Del. Tlalpan, C.P. 14080, México, D.F. Tel. 56-28-04-00, ext. 829 o 427

Correo electrónico: calderillo06@yahoo.com.mx

las extremidades fueron los de más alta respuesta global con 59%, superiores a 12% en el tronco y 0% en retroperitoneo. La supervivencia media del grupo fue de 13 meses. En 8 pacientes se logró resección quirúrgica posterior a la quimioterapia y en 3 casos se aplicó radioterapia. La toxicidad grado 3-4 más común fue neutropenia 71%, leucopenia 32%, náusea y vómito 32%, anemia 9%, trombocitopenia 6% y astenia 6%.

Conclusión: La combinación cisplatino-doxorubicina es un régimen activo con toxicidad tolerable, siendo la neutropenia, náusea y vómito los principales eventos adversos. En los pacientes con enfermedad resecable después de la quimioterapia se logró mayor supervivencia. Son necesarios más estudios para evaluar el papel del tratamiento combinado en el tratamiento de pacientes con SPB.

Palabras clave: cisplatino, doxorubicina, sarcomas partes blandas.

after chemotherapy was accomplished in 8 patients; radiotherapy was applied in 3 cases. The most common toxicity (grade 3-4) was neutropenia 71%, leukopenia 32%, nausea and vomiting 32%, anaemia 9%, thrombocytopenia 6%, and asthenia 6%.

Conclusion: *The combination cisplatin-doxorubicine is an active regime with tolerable toxicity; the main side effects were neutropenia, nausea and vomiting. In patients with resectable disease, after chemotherapy, higher survival was accomplished. It is necessary to assess the combined treatment role in the treatment for STS patients.*

Key words: *cisplatin, doxorubicine, soft tissue sarcoma.*

► INTRODUCCIÓN

Los sarcomas de partes blandas del adulto constituyen un grupo heterogéneo de neoplasias con poca incidencia. Su respuesta a quimioterapia es limitada, por lo que la cirugía es el abordaje óptimo para alcanzar tasas de supervivencia de largo plazo. Desafortunadamente, 40-60% de los pacientes con esta clase de neoplasias desarrollan metástasis después del tratamiento local, lo cual demanda una terapia adyuvante efectiva. En la enfermedad metastásica o recurrente no resecable la combinación de ifosfamida más doxorubicina se ha convertido en el manejo estándar. Las respuestas globales oscilan entre 34 y 68% con dosis altas, aunque con mayor toxicidad y requerimiento de apoyo con factores estimulantes de colonias.^{1,2}

Históricamente, el cisplatino ha demostrado causar bajas respuestas al indicarse en sarcomas avanzados de partes blandas. Desde 1979, Karakousis y cols. probaron este compuesto y observaron respuestas que variaban entre 18 y 28%; sin embargo, estos resultados no han sido corroborados en la literatura por otros autores, en el mejor de los casos sólo se reportaban tasas de respuesta de 6%.³⁻⁵ Otros investigadores han estudiado también el uso de cisplatino, pero en dosis mayores a 100 mg/m² por ciclo de tratamiento con respuestas de hasta 15%, aunque a expensas de una mayor toxicidad, por lo que cisplatino se ha considerado un fármaco de uso limitado en esta patología.⁶⁻⁹

La combinación de cisplatino con doxorubicina y mitomicina fue previamente evaluada en la Clínica Mayo, el porcentaje de respuesta fue 32%, con una tasa de supervivencia media de 8 meses, que no difiere significativamente de lo alcanzado con la combinación de ifosfamida + doxorubicina con dosis estándares, aunque con una toxicidad menor a la atribuida a este último esquema.¹ Un reporte reciente de Kalofonos y cols. nos habla del manejo con doxorubicina, a razón de 75 mg/m² en 3 días + cisplatino a razón de 100 mg/m² en el primer día en una población de 30 pacientes con enfermedad avanzada o metastásica, se obtuvo una tasa de respuesta global de 17%, así como una tasa de supervivencia media de 11.5 meses.¹⁰

Doxorubicina es un fármaco que, desde los reportes iniciales de eficacia, mostró un rango de respuesta de 20-25% (con 38% en la actualidad, administrada en dosis altas), por ello se perfiló como el medicamento de elección en sarcomas de partes blandas. En pacientes con osteosarcoma candidatos a quimioterapia una de las combinaciones de quimioterapia estándar es cisplatino + doxorubicina, por ello nosotros ensayamos esta combinación en sarcomas de partes blandas.

Este equipo de investigadores ensayó la combinación cisplatino + doxorubicina en pacientes con enfermedad avanzada o metastásica irresecable, con el objetivo de evaluar el porcentaje de respuesta, toxicidad, supervivencia y beneficio clínico.

Tabla 1.

Características de los pacientes.

Característica	Pacientes (n = 31)	%
Sexo		
Masculino	11	35
Femenino	20	65
Edad		
< 40	9	30
40-65	19	61
>65	3	9
Sitio de tumor primario		
Extremidades	18	58
Tronco	8	25
Retroperitoneo	5	17
Etapas clínicas		
Localmente avanzado	10	32.5%
Metastásico o recurrente	21	67.5%

▷ PACIENTES Y MÉTODOS

En total, 31 pacientes (once mujeres y veinte hombres) con diagnóstico de sarcoma de partes blandas de alto grado, avanzado o metastático y no resecable, recibieron la combinación cisplatino + doxorubicina entre noviembre del 2001 y junio del 2003. El estudio es de cohorte histórica retrospectiva.

▷ ESQUEMA TERAPÉUTICO

Se administró cisplatino en dosis de 100 mg/m² por vía IV/4 horas de infusión, más doxorubicina en dosis de 60 mg/m² por vía IV/60 minutos de infusión en el mismo día de tratamiento. Todos los pacientes recibieron hidratación previa y antieméticos (inhibidores de la 5-hidroxitriptamina), esteroides (dexametasona [16 mg]), además se forzó diuresis osmótica con manitol (250 mL, al 20%). Este esquema se repitió cada 21 días. En pacientes con toxicidad grado 2 o más (excepto alopecia) al momento de la siguiente aplicación de quimioterapia fueron diferidos una o dos semanas para su recuperación. En caso de mayor tiempo se suspendió definitivamente la quimioterapia.

Se utilizaron los criterios de toxicidad del Instituto Nacional de Cáncer de Estados Unidos, así como criterios para ajuste de dosis. Previamente a cada ciclo, se evaluó con biometría hemática y química sanguínea con

Tabla 2.

Tipos histológicos

Tipo	No.	%
Sarcoma sinovial	9	29
Histiocitoma fibroso maligno	5	16.2
Liposarcoma	5	16.2
Leiomiomasarcoma	4	13
Sarcoma indiferenciado	2	6.5
Sarcoma fusocelular	2	6.5
Sarcoma pleomorfo	2	6.5
Sarcoma alveolar	1	3
Fibrosarcoma	1	3

cálculo de depuración de creatinina. La evaluación de la respuesta se llevó a cabo cada 2 ciclos de quimioterapia, de acuerdo con las guías de la Organización Mundial de la Salud y estudios de imagen (TC) de la región o regiones afectadas. Los pacientes eran considerados para medición de respuesta si ya habían recibido, por lo menos, 2 ciclos de quimioterapia.

▷ ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Por tratarse de un estudio retrospectivo, que no tuvo grupo control, se realizó solamente estadística descriptiva, los resultados fueron presentados en porcentajes, medias y medianas.

▷ RESULTADOS

Entre noviembre del 2001 y junio del 2003, se trataron un total de 31 pacientes con el esquema de quimioterapia cisplatino + doxorubicina. Las características demográficas se presentan en la **Tabla 1**. De los 31 pacientes, 20 fueron mujeres (65%) y 11 hombres (35%), con una edad media de 53 años (intervalo = 21-74 años). La localización predominante fue en extremidades, con 18 pacientes (58%), seguida del tronco, con 8 pacientes (25%), y retroperitoneo, con 5 pacientes (17%). La etapa clínica metastásica o recurrente se presentó en la mayor parte de pacientes, con 21 casos (67.5%), mientras que el cáncer localmente avanzado sólo en 10 pacientes (32.5%). Los tipos histológicos fueron diversos (**Tabla 2**), con el sarcoma sinovial como el más común, con nueve

Tabla 3.

Respuesta objetiva relacionada al sitio del tumor primario

Sitio	No. casos	RO	RC	RP	EE	EP
Extremidades	17	10	1	9	4	3
Tronco	9	1	0	1	4	4
Retroperitoneo	5	0	0	0	2	3

RO: respuesta objetiva, RC: respuesta completa, RP: respuesta parcial, EE: enfermedad estable, EP: enfermedad progresiva.

Tabla 4.

Respuestas por tipo histológico

Tipo histológico	No. casos	RO	RC	RP	EE	EP
Sarcoma sinovial	9	5	0	5	2	2
Histiocitoma fibroso maligno	5	3	0	3	1	1
Liposarcoma	5	2	1	1	0	3
Leiomiomasarcoma	4	0	0	0	2	2
Otros	8	1	0	1	5	2
Total	31	11	1	10	10	10

RO: respuesta objetiva, RC: respuesta completa, RP: respuesta parcial, EE: enfermedad estable, EP: enfermedad progresiva

casos (29%), seguido del histiocitoma fibroso maligno y del liposarcoma, con cinco casos cada uno (16.2%). Todos los tipos histológicos en esta población fueron de “alto grado”.

▷ QUIMIOTERAPIA

Se aplicaron un total de 126 ciclos de quimioterapia con un rango de 2-8, y una media de 4 ciclos. Se administraron a una intensidad de dosis de 83% para cisplatino y de 85% para doxorubicina. La modalidad de tratamiento principal fue la paliativa, en un total de 23 pacientes (74%), y la de inducción en 8 pacientes (26%).

▷ RESPUESTA AL TRATAMIENTO

En general, se observaron respuestas objetivas en 11 pacientes (35.5%), una respuesta completa (3.4%) y diez parciales (32.1%). El caso de respuesta completa, fue en una mujer de 60 años con histiocitoma fibroso maligno de glúteo, lográndose resección después de 5 ciclos,

Tabla 5.

Supervivencia

	N	Mediana en meses	Intervalo
Global	31	13	2-32
Con respuesta	11	13	4-32
Completa	1	32	NA
Parcial	10	12.5	4-30
Enfermedad estable	10	14.5	2-30
Progresión	10	11.5	3-21

Tabla 6.

Supervivencia libre de progresión

	N	Mediana en meses	Intervalo
Con respuesta objetiva	11	5	2-24
Enfermedad estable	10	2	2-20

con confirmación histológica de respuesta completa. Se observó enfermedad estable en diez casos (32.1%) y los restantes diez (32.1%) cursaron con progresión. Las respuestas analizadas por localización del tumor se observan en la **Tabla 3**. El grupo de sarcomas de extremidades mostró el mayor porcentaje de respuestas objetivas (59%), seguido del grupo de tronco (12%), mientras que no se observó respuesta alguna entre los de retroperitoneo, quienes se mantuvieron con enfermedad estable en 40% y con progresión en 60%.

En la **Tabla 4** se observan los tipos histológicos que más respuestas globales presentaron, siendo el histiocitoma fibroso maligno y el sarcoma sinovial (con 60 y 56%, respectivamente), en tanto que ningún leiomiomasarcoma mostró respuesta objetiva.

▷ SUPERVIVENCIA GLOBAL Y SUPERVIVENCIA LIBRE DE PROGRESIÓN

La supervivencia se calculó en medianas: la global para todos los pacientes fue de 13 meses. En este grupo de pacientes, aquellos con enfermedad estable lograron la mayor supervivencia, con 14.5 meses y con un intervalo de 2 a 30 meses (**Tabla 5**). La supervivencia libre de progresión observada en pacientes que respondieron fue de 5 meses, con un intervalo de 2 a 24 meses, mientras que en quienes tuvieron enfermedad estable fue de sólo 2 meses, con un intervalo de 2 a 20 meses (**Tabla 6**).

Tabla 7.

Pacientes que recibieron quimioterapia de inducción

Sitio	#	Respuesta	Tratamiento posterior	Recurrencia (meses)	Tratamiento posterior	Estado actual	SV Meses
E	P1	Progresión	Resección segmentaria + RT a residual	Progresión (12)	Soporte médico	MCAT	14
E	P2	Completa	Resección completa	Pleura (4)	Cirugía	VSAT	32
E	P3	Parcial	Resección completa + QT 2 ciclos	No	No	VSAT	32
E	P4	Parcial	QT/RT + Resección completa	No	No	VSAT	30
E	P5	Estable	Resección compartamental + RT	No	No	VSAT	25
E	P6	Progresión	Resección marginal	Cuello (2)	Cirugía + RT al residual	VCAT	21
E	P7	Parcial	Hemipelvectomía	Pulmón (6)	Soporte médico	VCAT	11
RP	P8	Progresión	Resección incompleta	–	Soporte médico	MCAT	15

RT: radioterapia, QT: quimioterapia, SV: sobrevida, E: extremidades, RP: retroperitoneo, VSAT: vivo sin actividad tumoral, VCAT: vivo con actividad tumoral, MCAT: murió con actividad tumoral.

Tabla 8.

Toxicidad hematológica

Toxicidad (OMS)	Número de casos (n)				
	0	1	2	3	4
Leucopenia	8	5	8	8	2
Neutropenia	5	2	2	13	9
Anemia	16	8	4	2	1
Trombocitopenia	27	0	2	0	2

De 10 pacientes con enfermedad localmente avanzada, recibieron quimioterapia de inducción, en ocho pudieron ser sometidos a tratamiento posterior, de los cuales siete fueron de extremidades y uno de retroperitoneo (**Tabla 7**). En ellos, se realizó el máximo esfuerzo terapéutico, complementándose con resección completa o parcial y en tres casos además radioterapia local. Se observó que cuatro pacientes se encuentran vivos y sin datos de actividad tumoral, con una supervivencia de 25, 30, 31 y 32 meses; otros dos pacientes vivos con actividad tumoral, con una supervivencia de 11 y 21 meses, y dos pacientes muertos por progresión tumoral, con una supervivencia de 14 y 15 meses. De los restantes 2 casos en quimioterapia de inducción, progresaron sin posibilidad quirúrgica.

▷ TOXICIDAD

Los 31 pacientes fueron incluidos en la evaluación de toxicidad. De la toxicidad hematológica grado 3-4, se observó leucopenia en 10 pacientes (32%), neutropenia

Tabla 9.

Causas de hospitalización

Toxicidad	N
Náuseas y vómitos	5
Anemia y transfusión sanguínea	3
Neutropenia y fiebre	2
Oclusión intestinal	2
Malestar general	2
Neumotórax espontáneo	2
Neutropenia y herpes labial	1
Bacteriemia asociada a catéter	1
Trombosis venosa profunda	1
Neumonía	1

en 22 (71%), anemia en 3 (9%) y trombocitopenia en 2 pacientes (6%) (**Tabla 8**). En 7 pacientes hubo necesidad de hospitalización, 3 para transfusión sanguínea por anemia, 2 por neutropenia más fiebre, 1 por neutropenia más herpes labial y 1 por pancitopenia. De la toxicidad no hematológica grado 3-4, la náusea y vómito fue lo más frecuente (32%) seguido por astenia (6%). Otros internamientos fueron realizados en 14 pacientes por deshidratación por vómitos en 5, suboclusión intestinal en 2 (pacientes con tumor retroperitoneal), malestar general en 2 casos, trombosis venosa profunda de pierna en 1 caso, bacteriemia asociada a catéter central en un caso, neumotórax asociado a actividad tumoral en 2 y neumonía sin alteraciones hematológica en 1 caso (**Tabla 9**).

▷ DISCUSIÓN

Evaluamos en 31 pacientes la eficacia clínica y toxicidad de la combinación doxorubicina y cisplatino como tratamiento de primera línea en sarcomas de partes blandas. El régimen es de fácil administración y generalmente en nuestro centro se aplicó de forma ambulatoria. El principal sitio de afección fueron las extremidades, lo cual concuerda con lo reportado en la literatura mundial para este tipo de tumores.¹¹ Considerando lo diverso de los tipos histológicos y lo variable en la sensibilidad a quimioterapia con pronósticos diferentes,¹² sólo se incluyeron casos de alto grado siendo el sarcoma sinovial el más común.

En nuestro estudio sólo un paciente presentó respuesta patológica completa y en 10 casos fue parcial. Una variedad de diferentes agentes citotóxicos han sido evaluados en sarcomas de partes blandas por varias décadas. En la mayoría de ellos, se ha demostrado actividad marginal al orden del 10% (doxorubicina, epirubicina, ifosfamida, DTIC, cisplatino, taxanos, gemcitabine).^{13,14} Se han ensayado varias combinaciones, siendo la de doxorubicina e ifosfamida las más aceptadas con rangos de respuesta entre 20 y 30% a dosis convencionales.^{15,17} En nuestro grupo se logró respuesta objetiva del 36%, siendo superior al promedio del esquema más utilizado. Éste puede explicarse por varios factores, entre ellos, que 55% de los pacientes fueron sarcomas de localización primaria en extremidades y 52% comprendió a sarcoma sinovial, histiocitoma fibroso maligno y sarcoma indiferenciado. Datos observados en dos reportes de Patel^{18,19} de 33 y 79 pacientes evaluados sometidos a altas dosis de doxorubicina e ifosfamida encontró altos porcentajes de respuesta hasta del 80% cuando cumplían 2 requisitos: sitio primario en extremidades y sarcoma de alto grado (arriba referidos). Existe poca información de resultados con combinaciones de quimioterapia que incluyen cisplatino con alguna antraciclina, Edmonson en 1985,²⁰ publicó la combinación de doxorubicina, mitomicina y cisplatino en sarcomas de partes blandas con respuesta global del 43%. Posteriormente, Jelic en 1997 con dosis altas de epirubicina y cisplatino (100 mg/m²) con respuesta del 54%.²¹ Kalofonos en el 2004 presenta la combinación doxorubicina a 25 mg/m² días 1-3 y cisplatino 100 mg/m² en 30 pacientes con sarcomas de partes blandas con 16.7% de respuesta objetiva;¹⁰ a diferencia de nuestro estudio, ellos incluyeron pacientes con tipos histológicos malos respondedores a quimioterapia y 75% con enfermedad metastásica.

La mediana de supervivencia global para nuestros pacientes fue de 13 meses. De los diversos reportes para pacientes con sarcomas avanzados la supervivencia media oscila entre 9 y 14 meses, siendo en el grupo que

presentamos dentro de lo esperado. Del reporte con cisplatino y doxorubicina publicado en el 2004,¹⁰ la supervivencia media fue de 11.5 meses. Nosotros observamos en el grupo de pacientes con enfermedad estable posquimioterapia, una supervivencia media de 14.5 meses, esto puede justificarse por el número pequeño de pacientes que tenemos. El único paciente que tuvo respuesta patológica completa ha permanecido vivo a 32 meses del término del tratamiento.

El 67% de nuestros casos se presentó con enfermedad metastásica, siendo 10 con enfermedad localmente avanzada. En ellos se intentó quimioterapia de inducción, que con un manejo combinado de cirugía y radioterapia fue el grupo con mayor supervivencia. En el 2000 Patel y cols. reportaron el uso de quimioterapia a base de doxorubicina e ifosfamida en pacientes con sarcomas de extremidades, con beneficio en resecabilidad y supervivencia, años después Pisters y Patel publican el uso de tratamiento neoadyuvante con doxorubicina con radioterapia concomitante.²² Datos recientes apoyan el cambio de estrategia en este grupo de enfermos, donde habrá que considerar el manejo multimodal con quimioterapia, radioterapia y cirugía.

El perfil de toxicidad observado en nuestros enfermos fue aceptable, siendo la toxicidad hematológica la más común. Tuvimos alto porcentaje de neutropenia grado 3-4 (71%) y 13% de neutropenia febril. Comparativamente con la combinación doxorubicina-ifosfamida o altas dosis de ifosfamida, han reportado neutropenia grado 3-4 del 60 al 100% con neutropenia febril hasta 39%.^{19,23,24} La trombocitopenia grado 3-4 ha sido referida hasta 30%,²³ siendo en nuestro grupo significativamente menor del 6%. De eventos de anemia grado 3-4, se observó en 5 casos siendo en 3 de ellos motivo de hospitalización. Tuvimos 21 hospitalizaciones, 12 directamente relacionadas al tratamiento citotóxico y 9 secundarias a la actividad tumoral. Estos internamientos similares a lo informado por otros autores.

Han sido evaluadas una gran variedad de combinaciones con quimioterapia en ensayos fase II-III que incluyen doxorubicina e ifosfamida. Actualmente, se han utilizado los taxanos (principalmente docetaxel), gemcitabine e incluso terapias blanco como un inhibidor de tirosin cinasa²⁵ sin lograr superar a la doxorubicina a dosis de 75 mg/m² cada 3 semanas. Se ha tenido una variabilidad en los resultados tanto de eficacia como de tolerancia, ya que en diversos estudios se han incorporado los factores estimulantes de colonias. Los agentes alquilantes son el segundo grupo de medicamentos más utilizados en esta enfermedad, con la ifosfamida como la más activa. La combinación doxorubicina e ifosfamida ha sido utilizada

extensamente.²⁶ El cisplatino derivado de los platinos ha sido promisorio con actividad demostrada en sarcomas de hueso y pediátricos. Nuestros resultados confirman actividad aceptable y comparable con la combinación estándar con toxicidad moderada, pero manejable. En caso de indicar esta combinación habrá que considerar el uso de factores estimulantes de colonias y agregar al manejo profiláctico con antieméticos del tipo de aprepitant, ya que este fármaco no existía en el mercado cuando administramos cisplatino en nuestros enfermos de esta revisión retrospectiva.

▷ CONCLUSIÓN

La combinación cisplatino-doxorrubicina es activo y tolerable. Llamando la atención la mayor supervivencia en pacientes con enfermedad resecable después de la quimioterapia e incluso de algunos con radioterapia. Futuros estudios deberán evaluar el papel del tratamiento multimodal en el manejo de pacientes con sarcomas de partes blandas avanzados.

Bibliografía

- Edmonton JH, Ryan LM, Blue RH *et al.* Randomized comparison of doxorubicin alone versus ifosfamide plus doxorubicin or mitomycin, doxorubicin and cisplatin against advanced soft tissue sarcomas. *J Clin Oncol* 1993;11:1269-1275.
- Patel SR, Vadhan-Raj S, Burgess MA *et al.* Results of two consecutive trials of dose-intensive chemotherapy with doxorubicin and ifosfamide in patients with sarcomas. *Am J Clin Oncol* 1998;21:317-321.
- Karakousis CP, Holtermann OA, and Holyoke ED. Cis Dichlorodiammineplatinum (II) in metastatic soft tissue sarcomas. *Cancer Treat Rep* 1979;63:2071-2075.
- Samson MK, Baker LH, Benjamin RS, Lane M, Plager C. Cis Dichlorodiammineplatinum (II) in advanced soft tissue sarcomas: A southwest oncology group study. *Cancer Treat Rep* 1979;63:2027-2029.
- Sarna G, Skinner DG, Smith RB, Zigelboim J, Goodnight JE, Feig S. Cis Dichlorodiammineplatinum (II) alone and combination in the treatment of testicular and other malignancies. *Cancer Treat Rep* 1980;64:1077-1082.
- Bramwell VHC, Brugarolas A, Mouridsen HT *et al.* EORTC phase II study of cisplatin in CYVADIC resistant soft tissue sarcoma. *Eur J Cancer* 1979;15:1511-1513.
- Brenner J, Magill GB, Sordillo PP, Cheng EW, Yagoda A. A phase II trial of cisplatin (CDDP) in previously treated patients with advanced soft tissue sarcoma. *Cancer* 1982;50:2031-2033.
- Sordillo PP, Magill GB, Brenner J, Cheng EW, Dosik M, Yagoda A. Cisplatin: A phase II evaluation in previously untreated patients with soft tissue sarcomas. *Cancer* 1987;59:884-886.
- Thomas Budd, Barbara Metch, Stanley P. Balcerzak *et al.* High dose Cisplatin for metastatic soft tissue sarcoma. *Cancer* 1990;65:866-869.
- Kalofonos HP, Bafaloukos D, Kourelis TG *et al.* Adriamycin and Cisplatin as first-line treatment in unresectable locally advanced or metastatic adult soft tissue sarcomas. *Am J Clin Oncol* 2004;27(3):307-311.
- De Vita VT Jr, Hellman S, Rosenberg SA, eds. *Cancer: Principles and Practice of Oncology*. 6th Ed. Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins, 2001:1841-1891.
- Coindre JM, Terrier P, Guillou L *et al.* Predictive value of grade for metastasis development in the main histological types of adult soft tissue sarcomas: a study of 1240 patients from the French Federation of Cancer Centers Sarcoma Group. *Cancer* 2001;91:1914-1926.
- Maki RG, Wathen JK, Patel SR *et al.* Randomized phase II study of gemcitabine and docetaxel compared with gemcitabine alone in patients with metastatic soft tissue sarcomas: results of sarcoma alliance for research through collaboration study 002. *J Clin Oncol* 2007;22:2755-2763.
- Maki RG. Gemcitabine and docetaxel in metastatic sarcoma: past, present and future. *Oncologist* 2007;12:999-1006.
- O'Bryan R, Baker L, Gottlieb J *et al.* Dose response evaluation of Adriamycin in human neoplasia. *Cancer* 1977;39:1940-1948.
- Benjamin RS, Legha SS, Patel SR *et al.* single agent ifosfamide studies in sarcomas of soft tissue and bone: the MD Anderson experience. *Cancer Chemother Pharmacol* 1993;31(Suppl 2):S174-S179.
- Santoro A, Tursz T, Mouridsen H *et al.* doxorubicin versus CYVADIC versus doxorubicin plus ifosfamide in first-line treatment of advanced soft tissue sarcomas: A randomized study of the European Organization for Research and Treatment of Cancer Soft Tissue and Bone Sarcoma Group. *J Clin Oncol* 1995;13:1537-1545.
- Patel SR, Vadhan-Raj S, Burgess MA *et al.* Results of two consecutive trials of dose-intensive chemotherapy with doxorubicin and ifosfamide in patients with sarcomas. *Am J Clin Oncol* 1998;21:317-321.
- Patel SR, Vadhan-Raj S, Burgess MA *et al.* Dose intensive chemotherapy with Adriamycin, ifosfamide and growth factors in chemotherapy naive patients with sarcomas. *Sarcoma* 1997;1:198 (abstr).
- Edmonson JH, long HJ, Richardson RL. Phase II study of a combination of mitomycin, doxorubicin and cisplatin in advanced sarcomas. *Cancer Chemother Pharmacol* 1985;15:400-5.
- Jelic S, Kovcin V, Milanovic N *et al.* Randomised Study of High-Dose Epirubicin versus High-Dose Epirubicin-Cisplatin Chemotherapy for Advanced Soft Tissue Sarcoma. *Eur J Cancer* 1997;33:220-225.
- Pisters PW, Patel SR, Prieto VG *et al.* Phase I trial of preoperative doxorubicin based concurrent chemoradiation and surgical resection for localized extremity and body wall soft tissue sarcomas. *J Clin Oncol* 2004;22:3375-3380.
- Patel SR, Vadhan-Raj S, Papadopolous N *et al.* High-dose ifosfamide in bone and soft tissue sarcomas: results of phase II and pilot studies—dose-response and schedule dependence. *J Clin Oncol* 1997;15:2378-2384.
- Nielsen OS, Judson I, van Hoesel Q *et al.* Effect of high-dose ifosfamide in advanced soft tissue sarcomas. A multicentre phase II study of the EORTC Soft Tissue and Bone Sarcoma Group. *Eur J Cancer* 2000;36:61-67.
- Ray-Coguard I, Le Cesne A, Whelan JS *et al.* A phase II study of gefitinib for patients with advanced HER-1-expressing synovial sarcoma refractory to doxorubicin containing regimens. *Oncologist* 2008;13:467-473.
- Spira AI, Ettinger DS. The use of chemotherapy in soft tissue sarcomas. *Oncologist* 2002;7:348-59.

Experiencia en la preservación de órgano en cáncer de vejiga con infiltración a la capa muscular

Experience in organ preservation in bladder cancer with infiltration of the muscular

Villavicencio-Queijeiro MA¹, Luján-Castilla PJ², Flores-Vázquez F³, Bautista-Hernández Y³, Núñez-Guardado G¹, Rubio-Nava Ó¹.

▷ RESUMEN

Introducción: El cáncer de vejiga incluye 3 variantes: superficial 80%, invasivo 15-20% y enfermedad metastásica 5%, cada una de ellas requiere un tratamiento distinto.

En el cáncer invasivo existe una mayor probabilidad de afección ganglionar y de metástasis, por lo que se presentan diferentes opciones de tratamiento como la cistectomía radical o la preservación de órgano con QT/RT (quimiorradioterapia).

Objetivo: Determinar la respuesta en el tratamiento de preservación de órgano con quimioterapia (QT)/radioterapia (RT) en cáncer invasivo de vejiga en la Unidad de Radioterapia del Hospital General de México (HGM) de enero del 2000 a diciembre del 2005.

Material y métodos: Se realizó un estudio retrospectivo incluyendo las siguientes variables: sexo, edad, cuadro clínico, estadio clínico, histología de células transicionales, hidronefrosis, grado de resección transuretral (RTU).

Resultados: Se incluyeron 18 pacientes de ambos sexos, con una media de edad de 78.6 años, estadio clínico T2-T4. El manejo fue de 2-3 ciclos de QT de inducción, seguido de RT a pelvis 40 Gy en 20 sesiones con aplicación semanal de platino, posteriormente cistoscopia y RT a vejiga dosis 24.7 Gy en 13 sesiones. Sólo 12 (70.5%)

▷ ABSTRACT

Introduction: Bladder Cancer includes 3 entities. The first one is the superficial 80%, the invasive 15-20% and the metastatic illness 5%. Each one with a different treatment.

In the invasive cancer exists the possibility of metastasis and ganglion illness. Then, there are different treatments such as: radical cystectomy or the organ sparing with QT/RT (chemoradiotherapy).

Objective: To describe the response to the organ sparing treatment with QT/RT in muscle invading bladder carcinoma in the Radiotherapy Unit of Hospital General de Mexico (HGM) from January 2000-December 2005.

Material and procedure: A retrospective study was done including variables such as: gender, age, medical profile, clinical stage, transitional cell carcinoma, obstructive uropathy, transurethral resection grade (RTU).

Results: The research included 18 patients, both men and women, whose age rate was 78.6 years, and their clinical stage was T2, T3 and T4. The treatment consisted in 2-3 QT induction cycles (chemotherapy), followed by RT (radiotherapy) pelvis 40Gy in 20 sessions with a weekly cisplatin administration, followed by cystoscopy and bladder RT, dose 24.7 Gy in 13 sessions. Only 12 (70.5%) of the patients finished the treatment and from them, 6 (50%) are alive without any activity and 5 (83%) preserve the organ.

Conclusion: It is considered that the is adequate in those patients with muscle invading bladder carcinoma T2-3 of UICC, increases the illness-free interval without modifying the life quality of the patient, but it is necessary to make the correct choice of the patients that are candidates to this treatment.

¹Residente de Radiooncología, ²Jefe de la Unidad de Radioterapia del Hospital General de México, ³Médico de Base de Radioterapia.

pacientes terminaron el tratamiento y de éstos 6 (50%) están vivos sin actividad y 5 (83%) conservan el órgano.

Conclusión: Se considera que la preservación de órgano es una opción de tratamiento en aquellos pacientes con cáncer de vejiga invasivo lesiones T2-T3 del UICC, ya que incrementa el periodo libre de enfermedad, sin modificar la calidad de vida del paciente, pero para ello es necesario realizar una adecuada selección de los pacientes candidatos a este manejo.

Palabras clave: preservación de órgano, cáncer de vejiga.

Key words: organ preservation treatment, bladder carcinoma

▷ INTRODUCCIÓN

El cáncer de vejiga es la tercera causa de consulta urológica, en México en el 2001 de acuerdo al Registro Histológico de Neoplasias en México (RHNM)¹, se registraron 2,170 casos, con predominio 2:1 en el sexo masculino, y en pacientes mayores de 45 años se encuentra dentro de las primeras cinco causas de muerte. La enfermedad incluye un espectro que se divide en 3 categorías:² superficial 80%, invasivo 15-20% y metastásico 5%. Cada presentación tiene diferente comportamiento clínico el cual debe tomarse en cuenta cuando se determina el pronóstico y el tratamiento.

En los tumores superficiales el objetivo es prevenir las recurrencias y progresión a lesiones invasoras o incurables. En el caso de la enfermedad metastásica se debe elegir la mejor paliación.

El carcinoma invasivo de células transicionales se caracteriza por ser lesiones con involucro de la capa muscular (T2), grasa perivesical (T3) u órganos adyacentes (T4) de acuerdo a la clasificación de la UICC³ (*International Union Against Cancer*); la afección ganglionar² T2 del 6 al 20%, T3 del 20 al 30% y T4 del 45 a 59%, que disminuyen la supervivencia a 5 años a sólo 29%, y en caso de afección de < 5 ganglios 35% y con > 6 ganglios sólo 17% estarán vivos.

Para el carcinoma de células transicionales invasivo, los principales tipos de tratamiento son la cistectomía y la de preservación del órgano con quimiorradioterapia, aunque existe controversia acerca de cuál es la mejor opción.

Hasta antes de 1980 el manejo estándar del cáncer de vejiga invasivo consistía en cistectomía radical, sin mejoría en la supervivencia, ya que a 5 años del 40-50%⁴ de

los pacientes fallecen por enfermedad metastásica, sin dejar de largo el impacto en la calidad de vida del paciente, por ello diferentes centros oncológicos a nivel mundial realizaron estudios para valorar la efectividad del tratamiento combinado en lesiones con afección de la capa muscular,⁵ tomando en cuenta que en 50% pueden tener enfermedad oculta y del 50-70% tendrán diseminación hematológica.²

El objetivo del tratamiento de preservación de órgano es mejorar el control (local y a distancia), la supervivencia y calidad de vida sin ocasionar toxicidad en los tejidos sanos.

Algunos estudios retrospectivos sugieren que la combinación de resección transuretral del tumor (RTU) seguido de aplicación de QT con varios fármacos, pueden producir incrementos en la tasa libre de recurrencia en la vejiga y una mayor tasa de respuestas completas en la biopsia de control.⁶⁻⁸ Las tasas de supervivencia a 5 años va del 48-62% y la preservación de órgano del 20-44%.

El RTOG (*Radiation Therapy Oncology Group*), ha realizado 5 estudios fase I-II y sólo uno fase III, en los cuales evalúa la terapia combinada en cáncer invasivo de vejiga en pacientes candidatos a cistectomía, donde el objetivo principal fue incrementar la tasa de curaciones y el secundario la preservación del órgano.

Los 6 protocolos del RTOG incluyen 415 pacientes con lesiones T2-T4a, manejados con RTU + QT + RT y de acuerdo a la respuesta se realizó preservación o cistectomía radical.

El primer estudio fue 85-12⁹ que incluyó 42 pacientes no candidatos a cistectomía, a los cuales se realizó RTU seguido de RT dosis de 40 Gy y QT concomitante con platino y en caso de respuesta incompleta se llevó a

cabo cistectomía. Este fue el primer reporte de seguridad y eficacia de QT/RT concomitante, con una supervivencia a 5 años de 52% y respuestas completas del 66%, se demostró que en las lesiones T2 la supervivencia a 4 años es del 64% y en T3-4 del 24%.

El 88-02¹⁰ tomó como base un estudio piloto del Hospital General de Massachusetts, con 91 pacientes, que recibieron RTU + QT (2 ciclos previos con el esquema MCV con metotrexato + cisplatino + vinblastina) y RT junto con cisplatino, se reportó supervivencia a 5 años del 51%, con respuestas completas del 75%, con buena tolerancia.

El 89-03¹¹ es un estudio fase III que evaluó la eficacia de la QT neoadyuvante con el esquema MCV, sin embargo, a pesar de incluir 174 pacientes fue cerrado de forma temprana por la toxicidad hematológica (leucopenia y sepsis), que ocasionó la muerte de 3 pacientes. Con 60 meses de seguimiento, la supervivencia global a 5 años fue del 49%, 35% de estos pacientes tuvieron enfermedad metastásica, 33% con el esquema MCV y 39% sin QT. El 38% de los pacientes preservaron el órgano, 36% con QT y 40% sin QT. Demostró que 2 ciclos previos de QT no impactan en supervivencia global y libre de enfermedad metastásica.

En el estudio RTOG 95-06,¹² se realizó de acuerdo con un esquema de la Universidad de París, evaluó en 34 pacientes un esquema de RT con fraccionamiento alterado con QT concomitante con 5-fluorouracilo (5FU) y cisplatino, en 17 días. En este protocolo se excluyeron pacientes con hidronefrosis y depuración de creatinina mayor a 60 mL/min. En 67% las respuestas fueron completas, con supervivencia a 3 años del 83%, no obstante, 21% desarrollaron toxicidad hematológica grado 3-4. De los pacientes con respuesta completa 45% presentaron recurrencias superficiales.

El RTOG 97-06,¹³ evaluó el número de ciclos de QT adyuvante en caso de preservación o cistectomía radical. Se utilizó QT de inducción y de consolidación, el esquema de RT consistió en la administración de 2 fracciones al día, la primera con dosis 1.8 Gy a la pelvis y la segunda 1.6 Gy al primario, con un intervalo entre éstas de 4-6 horas y de forma concomitante se administró cisplatino (30 mg/m²), los primeros tres días de cada semana. Después del esquema de QT/RT se valoró la respuesta, si era completa se realizaba consolidación con 3 ciclos de QT con el esquema MCV. El 11% de los pacientes cursaron con toxicidad grado 3-4 durante la inducción y la consolidación. La tasa de respuestas completas fue del 71%, únicamente 40% de los pacientes recibieron tres ciclos completos de consolidación con QT y de éstos 35% tuvo toxicidad grado 3. Se valoró el beneficio

potencial de la QT adyuvante para retrasar o prevenir la enfermedad metastásica que fue del 18% a 2 años comparado con el protocolo 89-03, en donde 31% de los pacientes desarrollaron enfermedad metastásica.

En el protocolo RTOG 99-06,¹⁴ se utilizó un esquema de QT basado en cisplatino (70 mg/m², el primer día) y gemcitabina (1,000 mg/m² los días 1, 8 y 15). En estudios fase II-III^{15,16,17} de pacientes con enfermedad metastásica, se demostró la efectividad de este esquema, con una menor toxicidad comparado con el que combina metotrexato, vinblastina, doxorubicina y cisplatino; la otra innovación realizada en este estudio fue el uso del paclitaxel^{18,19} como radiosensibilizador en la inducción y consolidación, pendiente aún el reporte de los resultados.

Una publicación reciente²⁰ considera que dentro de los factores pronóstico relacionados con la respuesta a la RT son: el tiempo total de tratamiento, el nivel de hemoglobina previo al tratamiento y la capacidad vesical. El estudio señala que al prolongarse 10 días el tratamiento, disminuye 10% la probabilidad de control local y 14% la supervivencia global. El análisis de los resultados clínicos reveló que la Hb y la capacidad vesical previas al tratamiento, reflejan la progresión tumoral, encontrando una correlación estadísticamente significativa entre estas dos.

▷ MATERIAL Y MÉTODOS

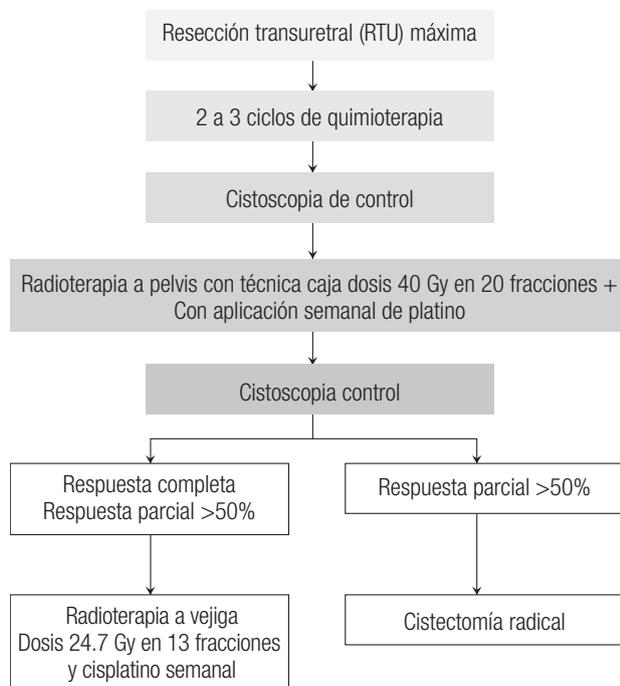
El presente estudio es una revisión retrospectiva de pacientes con cáncer de vejiga con invasión de la capa muscular, manejados con quimiorradioterapia (QT/RT) para preservación de órgano, atendidos en la unidad de radioterapia del Servicio de Oncología del Hospital General de México, durante el periodo de enero del 2000 a diciembre del 2005. Se registraron 26 casos de carcinoma de células transicionales con invasión de la capa muscular. Los exámenes de laboratorio y gabinete practicados fueron los siguientes: química sanguínea, biometría hemática, depuración de creatinina, tomografía abdominopélvica simple y contrastada; el protocolo de tratamiento se muestra en la **Figura 1**.

Los criterios de inclusión fueron: a) Carcinoma de vejiga de células transicionales con afección de la capa muscular, b) Resección transuretral, c) Manejo neoadyuvante con QT y d) Aceptación del tratamiento por parte del paciente.

Sólo 18 pacientes fueron candidatos a manejo de preservación con QT/RT, 8 pacientes se excluyeron del estudio por diferentes causas. Se utilizaron diversos esquemas de quimioterapia: MCV, MVAC (metotrexato, vinblastina, adriamicina y platino), gemcitabina monodroga y gemcitabina con carboplatino, se administraron

Figura 1.

Protocolo para preservación de vejiga en cáncer invasivo



de 2 a 3 ciclos de neoadyuvancia y posteriormente se inició manejo con radioterapia a la pelvis, con dosis diaria de 2 Gy, dosis total 40 Gy en 4 semanas. Los pacientes que no tuvieran contraindicación recibieron cisplatino o carboplatino, de forma semanal junto con la radioterapia. Después de la radioterapia se realizó cistoscopia de control y citología urinaria, a los pacientes que tuvieran respuesta parcial mayor del 50% o completa, se administró incremento con radioterapia a la vejiga dosis diaria 1.9 Gy, dosis 24.7 Gy en 13 fracciones en dos semanas y media. Al término de la consolidación los pacientes fueron evaluados, el primer año cada 2 meses con cistoscopia y citología urinaria, en el segundo año se realizó cada 3 meses y a partir del tercer año cada 6 meses, con tomografía abdomino-pélvica simple y contrastada de forma anual.

El volumen blanco en la primera fase de la radioterapia incluyó la vejiga y los linfáticos de la pelvis, basados en los resultados de la resección transuretral y la tomografía inicial. Se empleó técnica de caja, con 4 campos (anteroposterior y posteroanterior y 2 laterales), se utilizó equipo Cobalto (^{60}Co) o acelerador lineal (AL) con diferentes energías 6, 10 y 18 MV. La radioterapia de

Tabla 1.

Características del paciente y del tumor primario, previas al inicio del tratamiento

Características	Número	Porcentaje
Pacientes	18	100
Género		
Masculino	15	83.3
Femenino	3	16.6
Media edad	78.6 (51-72)	
Estadio clínico		
T2	11	61
T3	6	33.3
T4	1	5.5
Cuadro clínico		
Hematuria	14	77.7
Irritativa	3	16.6
Lumbalgia	1	5.5
Uropatía obstructiva		
Presente	3	16.6
Ausente	15	83.3
Resección transuretral		
Completa	8	44.4
Incompleta	9	50
Desconocida	1	5.5

consolidación se administró sólo a la vejiga con margen de 2 cm, con técnica de caja (reducción de campos) o técnica de tres campos (anterior y dos oblicuos posteriores).

La toxicidad aguda con QT se reportó de acuerdo a los criterios de la Organización Mundial de la Salud (OMS) y los de la RT con los criterios del RTOG.

Se valoró control local de acuerdo a los resultados de la cistoscopia y de la tomografía.

La media de edad fue de 78.6 años, con un rango de 51-72, 83.3% eran del sexo masculino y 16.6% femenino. En 77.7% la sintomatología fue hematuria, 16.6% disuria y 5.5% lumbalgia. La estadificación de acuerdo al UICC fue T2 61%, T3 33.3% y T4a 5.5%. Los esquemas de QT utilizados fueron los siguientes MCV 77%, MVAC 11.1%, gemcitabina 5.5% y gemcitabina con platino 5.5%. El 27.7% (5 pacientes) tuvieron toxicidad a la QT, 5.5% nefrotoxicidad, 11.1% anemia y 11.1% procesos infecciosos agregados. La QT-RT, la recibieron 44.4% (8 pacientes), y en 55.5% no se administró por diversas circunstancias (**Tablas 1-2**).

La primera fase de RT sólo la terminaron 17/18 (94.4%) pacientes, y 1 (5.5%) abandonó el tratamiento.

Tabla 2.

Características del tratamiento con quimioterapia

Características	Número	Porcentaje
Esquema		
MCV	14	77.7
MVAC	2	11.1
Gemcitabina	1	5.5
Gemcitabina y platino	1	5.5
Adyuvancia		
Con	10	55.5
Sin	8	44.4
Toxicidad renal		
Síndrome anémico	1	5.5
Infecciones vías urinarias	2	11.1
Infecciones respiratorias superiores	2	11.1

Tabla 3.

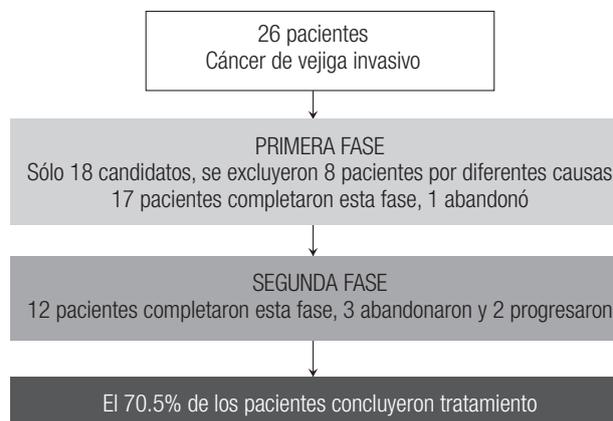
Características del tratamiento con radioterapia

Características	Número	Pacientes
Primera fase radioterapia		
Concluyeron	17	94.5
Inconclusa	1	5.5
Equipo		
Cobalto	7	38.8
Acelerador lineal	11	61.1
Cistoscopia control		
Realizada	7	61.1
No realizada	11	38.8
Segunda fase		
Concluyeron	12	70.5
Abandonaron	3	17.6
Progresaron	2	11.7
Equipo		
Cobalto	5	41.6
Acelerador lineal	7	58.3
Toxicidad	11	61
Enteritis	7	38.8
Cistitis y enteritis	2	11.1
Cistitis	2	11.1

Se utilizó ⁶⁰Co en 38.8% y Al en 61.1%. Se realizó cistoscopia antes de la consolidación con RT en 61.1% de los casos, de éstos en 90% de los casos no se encontró lesión, 9% respuesta parcial >50%; en 38.8% no se realizó por diferentes razones. En la segunda fase de la RT se utilizó ⁶⁰Co en el 41.6% y Al en 58.3%. Sólo 12 (70.5%) pacientes terminaron el protocolo, 3 (17.6%) abandonaron

Figura 2.

Resumen del tratamiento



el tratamiento y 2 (11.7%) tuvieron progresión de la enfermedad. El 61.1% de los pacientes tuvieron toxicidad a la RT, 38.8% enteritis grado 2, 11; 1% tuvo disuria y enteritis grado 2 y 11; 1% disuria grado 3 (Tabla 3).

Se realizó seguimiento con cistoscopia y tomografía de control, con recurrencia en 2 casos (11.1%) a los 39 meses (36–42 meses), de los cuales uno se manejó con cistectomía de salvamento y el otro rechazó el procedimiento.

En 6 (50%) casos los pacientes están vivos sin actividad, y en 6 (50%) se ignora el estado actual, del grupo de pacientes vivos sin actividad 5 (83.3%) conservan el órgano. En los estudios de tomografía de control se reporta engrosamiento de la pared vesical en 5 casos (41.6%) con estudio de cistoscopia normal (Figura 2).

Dentro de los factores de mal pronóstico en 3 casos (16.6%) fue uropatía obstructiva y en 2 de estos casos fue necesario colocar sonda de nefrostomía durante el tratamiento, lo que ocasionó incremento en el tiempo total de tratamiento con RT, 1 paciente tuvo enfermedad multicéntrica y otro hipertensión arterial sistémica. El tiempo total de tratamiento fue de 73.5 días (52–104), el incremento en el tiempo de tratamiento se presentó en un caso asociado a colocación de sonda de nefrostomía.

En el grupo de pacientes vivos sin actividad el tiempo de supervivencia libre de enfermedad fue de 39 meses, mientras que en el grupo que se ignora el estado actual el seguimiento es de sólo 15.3 meses. De los 3 pacientes con uropatía obstructiva sólo uno terminó tratamiento y uno de los pacientes que recayó tenía enfermedad multicéntrica.

► DISCUSIÓN

Por las características de la población que acude al HGM y los factores de mal pronóstico, sólo 70.5% de los pacientes concluyeron el tratamiento, de éstos 50% están vivos sin actividad y 5/6 conservaban la vejiga.

El signo clínico más frecuente es la hematuria hasta en 77%, en cuanto a la distribución por sexo, predominó el masculino con relación 2:1. De acuerdo a la estadificación de la UICC más del 90% correspondían a lesiones T2-T3 y un porcentaje menor al 6% de pacientes con lesiones T4a, que fue uno de los pacientes que abandonó el tratamiento.

A diferencia de los resultados del estudio fase III del RTOG 89-03,¹¹ en el cual se evaluó en 174 pacientes la eficacia de la quimioterapia neoadyuvante con el esquema MCV que fue suspendido por toxicidad hematológica y sepsis, en la serie 77% de los pacientes fueron tratados con el esquema MVC sin que se presentaran muertes relacionadas con la administración de ésta. El 11% de los pacientes que cursaron con procesos infecciosos se manejaron de forma ambulatoria con buena respuesta médica.

Se utilizó el esquema de manejo del Hospital General de Massachusetts,^{8,21} que reportó en un grupo de 190 pacientes que 60% de los que recibieron QT/RT tenían control a largo plazo, con recurrencias invasivas en 16% y supervivencia específica de enfermedad a 10 años fue 60% y en 45% se preserva el órgano, con función urodinámica normal en 75% de los casos.

Los estudios iniciales fase II,^{10,22} realizados con quimioterapia neoadyuvante, demostraron una mejoría en el control local y la supervivencia; sin embargo, esto no fue corroborado por los estudios fase III, el más grande incluyó 976 pacientes con lesiones T2-T4 aleatorizados para recibir 3 ciclos de quimioterapia con el esquema MVC seguido de cistectomía o radioterapia comparado con el mismo tratamiento sin quimioterapia, no se encontró diferencia en la supervivencia global entre los dos brazos (55 y 50%, respectivamente).²³ El control local no se modificó por la quimioterapia, sólo se presentó retraso para el desarrollo de la enfermedad metastásica.

Existe un metaanálisis²⁴ de 2,688 pacientes de 10 estudios que demostró una ventaja en la supervivencia con el uso de quimioterapia basada en platino. Con una reducción relativa del riesgo de muerte del 13% e incremento en la supervivencia a 5 años del 45 al 50%. Hay un incremento en la supervivencia libre de enfermedad local del 13% y libre de enfermedad metastásica del 18%.

En nuestra serie se encuentra que de forma similar a lo reportado en la literatura, 50% de los pacientes estaban libres de enfermedad a 5 años, y de éstos 83%

conservan el órgano. Se presentaron 2 casos de recurrencias invasivas a los 39 meses en promedio, las cuales fueron manejadas con cistectomía radical. En los estudios tomográficos realizados como parte del seguimiento de nuestros pacientes, encontramos que en 41% existe engrosamiento difuso de la pared vesical sin que esto condicione alteraciones en el llenado o vaciamiento vesical.

Se incluyeron en el estudio 3 pacientes con factores de mal pronóstico, que afectó la respuesta al tratamiento, ya que fueron los casos en los cuales el tiempo total de tratamiento se incrementó y uno de ellos cursó con recaída asociada a enfermedad multicéntrica o multifocal.

De acuerdo con los estudios publicados no se conoce aún cuál es la mejor combinación para el manejo con QT/RT, y en qué casos está indicada la neoadyuvancia con quimioterapia, así como número de ciclos o en cuales el manejo concomitante permite obtener resultados óptimos.

Se considera que la preservación de órgano es un tratamiento adecuado en aquellos pacientes con cáncer de vejiga invasivo con lesiones T2-T3 del UICC, únicas menores a 5 cm, resección transuretral completa, sin carcinoma *in situ* coexistente, sin hidronefrosis, con Hb previa al tratamiento >12 mg/dL, y con respuesta completa a QT/RT.

Con base en lo señalado en la literatura, deberá evaluarse el tiempo total de tratamiento, por su impacto en el control local y la supervivencia global, además del nivel de Hb y la capacidad vesical previa al tratamiento como factores relacionados con la progresión tumoral.

► CONCLUSIÓN

La preservación de órgano da buenos resultados en pacientes seleccionados, ya que incrementa el periodo libre de enfermedad sin modificar la calidad de vida del paciente, por lo cual es necesario realizar la elección correcta de los candidatos a este manejo con base en los factores pronóstico conocidos para determinar el impacto en control local.

Bibliografía

1. Compendio: Cáncer/RHNM/2001/Morbilidad/Mortalidad <http://www.dgepi.salud.gob.mx/diveent/rhnm-01/rhnm-01.htm>
2. Gunderson L. Clinical Radiation Oncology, 2nd edition, 2007.
3. TNM Classification of Malignant Tumors. Sobin LH, Wittekind C. Sexta edición 2002:199-202.
4. Arias F, Dominguez MA, Martinez E, Illarramendi JJ, Miquelez S, Pascual I, Marcos M. Chemoradiotherapy for muscle invading bladder carcinoma final report of a single institutional organ-sparing program. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000;47:373-378.
5. Matos T, Cufér T, Cervek J, Borstnar S, Krageli B, Zumer-Pregeli M. Prognostic factors in invasive bladder carcinoma treated by combined modality protocol (Organ-Sparing approach). *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000;46:403-409.

6. Shipley WU, Zietman AL, Kaufman DS, Althausen AF, Heney NM. Invasive Bladder Cancer: Treatment Strategies Using Transurethral Surgery, Chemotherapy and Radiation Therapy with selection for bladder conservation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1997;39:937-943.
7. Scher HI, Herr HW, Sternberg C. Neoadjuvant chemotherapy for invasive bladder cancer. Experience with the MVAC regimen. *Br J Urol* 1989;64:250-256.
8. Shipley WU, Prout GR, Einstein AB et al. Treatment of invasive bladder cancer by cisplatin and radiation in patients unsuited for surgery. *JAMA* 1987;258:931-935.
9. Tester W, Porter A, Asbell S et al. Combined modality program with possible organ preservation for invasive bladder carcinoma: results of RTOG protocol 85-12. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1993;25:783-790.
10. Tester W, Caplan R, Heaney J. Neoadjuvant combined modality program with selective organ preservation for invasive bladder: results of Radiation Therapy Oncology Group phase II trial 8802. *J Clin Oncol* 1996;14:119-126.
11. Shipley WU, Winter KA, Kaufman DS, Lee WR, Heney NM, Tester WJ. A phase III trial of neoadjuvant chemotherapy in patients with invasive bladder preservation by combined radiation therapy and chemotherapy: initial results of RTOG 89-03. *J Clin Oncol* 1998;16:3576-93.
12. Kaufman DS, Winter KA, Shipley WU et al. The initial results in muscle-invasive bladder cancer of RTOG 95-06: Phase I/II of transurethral surgery plus radiation therapy with concurrent cisplatin and 5-fluorouracil followed by selective bladder preservation or cystectomy depending on the initial response. *Oncologist* 2000;5:471-476.
13. Hagan MP, Winter KA, Kaufman DS et al. RTOG 97-06: initial report of a Phase I/II trial of bladder conservation employing TURBT, accelerated irradiation sensitized with cisplatin followed by adjuvant MCV chemotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2001;51:20.
14. Shipley WU, Kaufman DS, Tester WJ et al. Overview of bladder cancer trials in the radiation therapy oncology group. *Cancer* 2003;97:2115-2119.
15. Moore MJ, Winquist EW, Murray N et al. Gemcitabine plus cisplatin, an active regimen in advanced urothelial cancer: a Phase II trial of the National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group. *J Clin Oncol* 1999;17:2876-2881.
16. Kaufman DS, Raghavan D, Carducci M et al. Phase II trial of gemcitabine plus cisplatin in patients with metastatic urothelial cancer. *J Clin Oncol* 2000;18:1921-1927.
17. von der Maase H, Hansen SW, Roberts JT et al. Gemcitabine and cisplatin versus methotrexate, cisplatin, vinblastine, doxorubicin, in advanced or metastatic bladder cancer: results of a large randomized multinational, Phase III study. *J Clin Oncol* 2000;17:3068-3077.
18. Roth BJ. The role of paclitaxel in the therapy of bladder cancer. *Semin Oncol*, 1995;22(5 Suppl 12):33-40.
19. Dreicer R, Manola J, Roth B et al. Phase II study of cisplatin and paclitaxel in advanced carcinoma of the urothelium: an Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) study. *J Clin Oncol* 2000;18:1058-1061.
20. Majewski W, Maciejewski B, Majewski S et al. Clinical Radiobiology of stage T2-T3 bladder cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2004;60:60-70.
21. Shipley WU, Kaufman DS, Zehr E, Heney NM, Lane SC, Thakral HK, Althausen AF, Zietman AL. Selective Bladder Preservation by Combined Modality Protocol Treatment: Long Term Outcomes of 190 patients with invasive bladder cancer. *Urology* 2002;60:62-68.
22. Wajzman Z, Marino R, Parsons J. Bladder-sparing approach in the treatment of invasive bladder cancer. *Semin Urol* 1990;8:210-215.
23. Gherzi D, Stewart LA, Parmar MKB. Neoadjuvant cisplatin, methotrexate, and vinblastine chemotherapy for muscle-invasive bladder cancer; a randomized controlled trial. *Lancet* 1999;354:533-540.
24. Advanced Bladder Cancer Meta-analysis Collaboration. Neoadjuvant chemotherapy in invasive bladder cancer: a systematic review and meta-analysis. *Lancet* 2003;361:1927-1934.

Análisis económico del uso profiláctico de factores estimulantes de colonias para prevenir eventos de neutropenia febril en pacientes que reciben quimioterapia mieloablativa

Economic analysis of prophylactic use of colony stimulating factors to prevent febrile neutropenia events in patients receiving myeloablative chemotherapy

Morgan-Villela G¹, Nambo-Lucio MJ², Reynoso-Noverón N³.

▷ RESUMEN

Introducción: La neutropenia febril (NF) es la complicación hematológica más grave de los pacientes con cáncer durante el tratamiento con quimioterapia. El uso de factores estimulantes de colonias de granulocitos (FEC-G) como tratamiento profiláctico puede disminuir la frecuencia de NF, de infecciones relacionadas y de muerte. El presente es un estudio económico para determinar los costos asociados al uso de los FEC-G para prevenir los episodios de NF.

Métodos: Evaluación económica, mediante un análisis de costo-efectividad (ACE) del efecto de tres posibles escenarios en el manejo profiláctico de la NF: 1) No dar FEC-G, 2) Filgrastim (300 mcg, 6 dosis) y 3) Pegfilgrastim (6 mg, dosis única). Se desarrolló un árbol de decisión sobre una cohorte hipotética de 100 episodios en donde la efectividad se obtuvo mediante revisión sistemática de la literatura. La estimación de los costos directos médicos se realizó mediante la identificación de los recursos necesarios para el manejo de NF, considerando: costo

▷ ABSTRACT

Introduction: Febrile neutropenia (FN) is the most serious complication of hematologic cancer patients during treatment with chemotherapy. The use of colony stimulating granulocyte factor (FEC-G) as a prophylactic treatment may decrease the frequency of NF, infections and related deaths. This is an economic study to determine the costs associated with the use of FEC-G to prevent neutropenia episodes.

Methods: Economic evaluation; through cost-effectiveness (ACE) of the effect of three possible scenarios in the prophylactic management of the NF: 1) Never give FEC G; 2) filgrastim (300 mcg, 6 dose) and; 3) pegfilgrastim (6 mg single dose). Developed a decision tree on a hypothetical cohort of 100 episodes in which the effectiveness was obtained by systematic review of the literature. The estimated direct medical costs was conducted by identifying the resources needed to manage NF, considering the cost of medicines, consultations, studies, and hospital procedures / computer-based medical care given at the Instituto Mexicano del Seguro Social used prices published in the Diario Oficial, 2008. Was calculated RCEI for each of the possible scenarios.

1 Jefe del Departamento de Oncología. CMN Occidente, IMSS. Guadalajara, Jal. 2 Jefe del Departamento de Hematología. CMN Siglo XXI, IMSS. México D.F. 3 Centro de Investigación en Ciencias Médicas, Universidad Autónoma del Estado de México (CICMED).

de medicamentos, consultas, estudios clínicos, hospitalización y procedimientos/equipo basados en la atención médica otorgada en el Instituto Mexicano del Seguro Social, se emplearon los precios publicados en el *Diario Oficial de la Federación*, 2008. Se calculó la RCEI para cada uno de los posibles escenarios.

Resultados: Al analizar la efectividad global de las alternativas estudiadas, se determinó que Pegfilgrastim es la mejor opción en función del menor número de eventos de NF (2%) que pueden presentarse en comparación con no brindar tratamiento profiláctico (20%) o con Filgrastim (8%). El costo en pesos mexicanos de la falta de tratamiento profiláctico es de \$1'291,179, comparado con \$939,440 de Filgrastim y con \$760,875 de Pegfilgrastim. El análisis costo-efectividad demuestra que Pegfilgrastim es una terapia dominante en comparación con Filgrastim y con el no uso de FEC-G.

Conclusión: El uso de los FEC-G en forma profiláctica disminuye los costos de atención de los pacientes con cáncer que reciben quimioterapia mieloablativa, y que el uso de Pegfilgrastim es una alternativa dominante sobre Filgrastim.

Palabras clave: factor estimulante de colonias, neutrófilos, quimioterapia mieloablativa, costo-efectividad.

Results: When analyzing the overall effectiveness of the alternatives studied, it was determined that pegfilgrastim is the best option in terms of fewer events NF (2%) that may occur as compared to providing no prophylactic treatment (20%) or filgrastim (8%). The cost in Mexican pesos of the lack of prophylactic treatment is \$ 1'291179, compared with \$ 939,440 to \$ 760,875 with filgrastim and pegfilgrastim respectively. The cost-effectiveness analysis demonstrates that pegfilgrastim is a dominant therapy compared with filgrastim and no use of FEC-G.

Conclusion: The use of FEC-G prophylactically decreases the costs of treating patients with cancer receiving myeloablative chemotherapy, and that the use of pegfilgrastim is a dominant alternative filgrastim.

Key words: colony stimulating factor, neutrophil, myeloablative chemotherapy, cost-effectiveness.

► INTRODUCCIÓN

La neutropenia es la complicación hematológica más grave de los pacientes con cáncer durante el tratamiento con quimioterapia mieloablativa.^{1,2} Esta complicación puede llevar a diferentes consecuencias, como el retraso en la continuación del tratamiento antineoplásico o el desarrollo de una infección sistémica.³ Se conoce que entre menor número de neutrófilos y mayor duración de la neutropenia existe mayor riesgo de infección.⁴ Los pacientes con cáncer, en la mayoría de los episodios de infección asociada a neutropenia, presentan fiebre como única manifestación, ya que la disminución de los neutrófilos reduce los signos y síntomas de los procesos infecciosos; a esta condición se le ha denominado neutropenia febril (NF).⁵

Los episodios de NF se consideran como una urgencia médica, ya que pueden llevar a infecciones graves y hasta la muerte. De ahí que la terapia inicial desde hace más de dos décadas consiste en la hospitalización de los pacientes y la administración de antibióticos de amplio espectro.^{6,7} Sin embargo, es conveniente mencionar

que esta conducta tiene implicaciones económicas, por ejemplo, se ha estimado que anualmente sólo en Estados Unidos se hospitalizan 60,000 pacientes por NF y por infecciones relacionadas con la neutropenia.⁸ Ante esta situación, y a fin de ofrecer la mejor alternativa para los pacientes de manera que mejoren su calidad de vida, desde hace varios años se han implementado estrategias para disminuir la frecuencia de hospitalización. La demostración de la existencia de subgrupos de pacientes con NF que pueden evolucionar satisfactoriamente con tratamiento ambulatorio,^{9,10} ha ocasionado que en la actualidad algunas guías terapéuticas consideren la necesidad de identificar, en el momento de la primera evaluación durante los episodios de NF, a los pacientes de bajo riesgo de infección bacteriana grave, con objeto de brindarles tratamiento ambulatorio.¹¹ Si bien esta forma de tratamiento puede disminuir los costos, se ha reportado que solamente se le puede brindar a una proporción muy limitada de pacientes, puesto que el desconocimiento de sus ventajas farmacoeconómicas hacen que el producto

sea percibido como de mayor costo, considerando sólo el corto plazo y sin tomar en cuenta el impacto en mejoría de la calidad de vida del paciente y los ahorros considerables que se derivan de una profilaxis eficaz de la NF.¹²⁻¹⁴

En diversos ensayos clínicos y metaanálisis, se ha puesto en evidencia que el uso de factores estimulantes de colonias de granulocitos (FEC-G) como tratamiento profiláctico después del uso de quimioterapia, puede disminuir la frecuencia de NF, de infecciones relacionadas a neutropenia y de muerte, en más del 40%,¹⁵ por lo que las guías de las sociedades americanas y europeas de oncología recomiendan su utilización, principalmente cuando el riesgo de neutropenia es mayor a 20%, situación que ocurre con algunos tipos de quimioterapia con características mieloablativas y en situaciones particulares, como estadios avanzados de cáncer o en casos de NF recurrente.^{16,17}

Kuderer y cols.¹⁸ pusieron de manifiesto que de los FEC, el Filgrastim, el Lenograstim, y de manera más reciente el Pegfilgrastim (compuesto de vida media prolongada, ya que es pegilado) son los que han demostrado efectividad para disminuir los episodios de NF. Debido a las diferencias en cuanto a su dosificación como tratamiento profiláctico entre Filgrastim (seis dosis, una cada 24 horas) y Pegfilgrastim (una sola dosis durante todo el ciclo), Eldar-Lissai A y cols.¹⁹ en 2008 publicaron un estudio económico donde evaluaron los costos directos e indirectos para determinar cuál de las dos sería la alternativa más costo-efectiva. De acuerdo a su análisis, los autores observaron que Pegfilgrastim parece ser la opción más costo-efectiva, ya que el costo calculado promedio por episodio de tratamiento con Filgrastim fue de 2,195 comparado contra 1,128 dólares americanos con Pegfilgrastim. Mientras que los días ajustados por calidad de vida (QALDs) fueron de 12,698 *vs.* 12,967, respectivamente. Son pocos los estudios farmacoeconómicos en nuestro país, de ahí que, en general, es muy limitada la información que disponemos sobre los costos de la atención. Por lo anterior, decidimos llevar a cabo un estudio económico para determinar los costos, en nuestro medio, del uso de los FEC para prevenir los episodios de neutropenia febril en pacientes con cáncer que requiere del uso de quimioterapia mieloablativa.

▷ MATERIAL Y MÉTODOS

Se realizó una evaluación económica completa desde la perspectiva del pagador, mediante un análisis de costo-efectividad (ACE) del efecto de tres posibles escenarios en el manejo profiláctico de la NF secundaria a una

quimioterapia mieloablativa. Se desarrolló una cohorte hipotética de pacientes adultos de 18 a 65 años con cualquier tipo de cáncer que haya recibido este tipo de quimioterapia mieloablativa. El tiempo de evaluación fue durante el primer ciclo de quimioterapia (1 mes). Los escenarios que se consideraron fueron: 1) no dar factor estimulante de colonias de granulocitos (sin FEC-G) después del término del ciclo de quimioterapia mieloablativa, 2) administrar seis dosis de Filgrastim (300 mcg, por día, vía subcutánea) y 3) aplicar una dosis única de Pegfilgrastim (6 mg, vía subcutánea, dosis única).

▷ ANÁLISIS DE DECISIÓN

Efectividad

Los desenlaces evaluados fueron: proporción de episodios de NF, infecciones relacionadas y muerte presentados al administrar de forma profiláctica Filgrastim (300 mcg, 6 dosis), Pegfilgrastim (6 mg, dosis única), o bien, no dar FEC-G. Los tres escenarios se esquematizan en el árbol de decisiones que se presenta en la **Figura 1**. La probabilidad de estos desenlaces se determinó de acuerdo con lo reportado en estudios donde han evaluado el pronóstico de los pacientes con cáncer, durante los episodios de NF.²⁰⁻²⁴ Las estimaciones se efectuaron tomando en cuenta el punto de corte del 20% (probabilidad de presentar neutropenia) que consideran las guías clínicas para determinar los candidatos para recibir profilaxis, después del uso de quimioterapia.²⁵

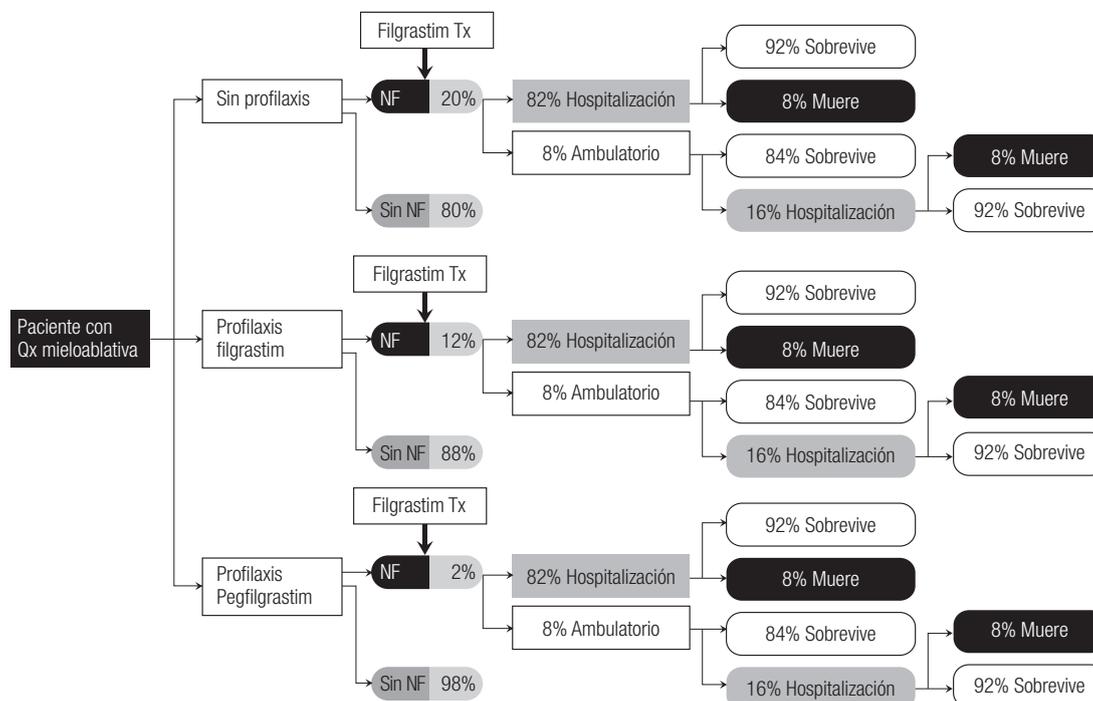
En la **Figura 2** se describe el algoritmo de decisiones del tratamiento antimicrobiano que se empleó para el cálculo de los costos, tanto para el caso de pacientes clasificados de bajo riesgo (tratamiento ambulatorio) como los casos graves, donde el tratamiento se aplica a pacientes hospitalizados. Conviene señalar que como parte del tratamiento de la NF, en todos los escenarios se incluyó el uso de Filgrastim.

Costos

La principal variable de desenlace para estimar el beneficio de cualquiera de las tres intervenciones fue el costo total directo de cada una. Para estimar los costos en nuestro medio se llevó a cabo una entrevista estructurada a siete médicos oncólogos con más de siete años de experiencia. Durante la entrevista se les solicitó que calcularan los insumos que pensaban se utilizaban durante los episodios de NF. De esta forma, se preguntó sobre el número de consultas por paciente, así como el tiempo de estancia hospitalaria, los medicamentos y el número de exámenes de laboratorio

Figura 1.

Escenarios de tratamiento profiláctico con factor estimulante de colonias de granulocitos en pacientes con cáncer tratados con quimioterapia (Qx) mieloablativa.



y radiológicos que se aplican. La información solicitada fue tanto de los pacientes que tienen buena evolución, como de los pacientes que evolucionan hacia la gravedad (principalmente por infección) que requieren el uso de unidades de terapia intensiva, y que eventualmente fallecen. Una vez obtenida esta información por cada médico, se utilizaron las medianas de los insumos utilizados, para tener una base de cálculo para obtener los costos.

El modelo que se utilizó para la evaluación económica fue desde la perspectiva del pagador. En el modelo se consideran sólo los costos directos analizados en los siguientes rubros: costo de medicamentos, consultas, estudios clínicos, hospitalización y procedimientos/equipo. Para disponer de una fuente confiable, se consideraron los precios reportados para estos rubros en la atención médica otorgada en el Instituto Mexicano del Seguro Social,²⁶ en función de que anualmente se actualiza la información y por ser una de las instituciones que atiende el mayor número de pacientes oncológicos en el país.

Análisis estadístico

Se calcularon los costos promedio para cada una de las alternativas, a partir de una cohorte hipotética de 100

episodios de tratamiento, para todos los desenlaces considerados, posteriormente, se compararon entre cada una de las tres alternativas: no uso de FEC-G *vs.* Pegfilgrastim *vs.* Filgrastim, tanto para el costo en pacientes sin neutropenia como de pacientes con neutropenia y sobrevivientes.

Se calculó la razón costo-efectividad incremental (RCEI), con base en la diferencia en costos y en efectividades, con la fórmula:

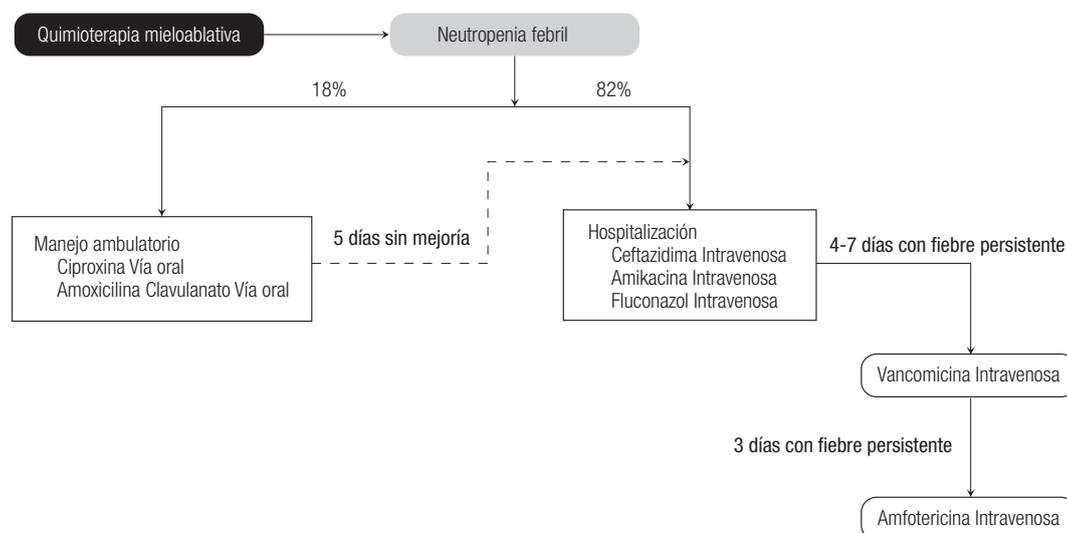
$$RCEI = \frac{C_A - C_B}{E_A - E_E}$$

► RESULTADOS

Se describe la información más general que se utilizó para construir, tanto el árbol de decisiones como para estimar los costos, la cual se obtuvo de la revisión de la literatura y de la opinión de los expertos, respectivamente. Mientras que, como se muestra en la **Figura 1**, para cada una de las tres alternativas de tratamiento se incluyen los posibles escenarios, en función de la probabilidad o no de desarrollar NF. Sin profilaxis, la frecuencia estimada

Figura 2.

Descripción del tratamiento antimicrobiano considerado para calcular los costos del manejo de la neutropenia febril, tanto ambulatorio como hospitalario.



* Consideramos que la tasa de respuesta de los antibióticos se produce junto con recuperación de los neutrófilos.

* Los antibióticos deben mantener hasta que los neutrófilos sean mayores de 500/mL.

* Cada cambio de esquema antimicrobiano debe ir acompañado de Estudios de Laboratorio, Cultivos y Rayos X.

* Antes de iniciar Amfotericina hay que realizar TAC de alta resolución de tórax.

de NF fue del 20%; con la administración de Filgrastim la incidencia de NF se disminuye a 12%, pero con Pegfilgrastim es sólo del 2%. A partir de la aparición de NF, se consideraron dos opciones terapéuticas: tratamiento antimicrobiano ambulatorio o tratamiento hospitalario. Como también puede observarse en la **Figura 1**, la probabilidad de complicación y de resolución del episodio de NF es estable con cada una de las opciones.

Se presentan los costos directos calculados en pesos mexicanos ajustados a marzo del 2008, de cada uno de los posibles insumos que podrían utilizarse durante cada una de las fases del tratamiento de la NF. Cada uno de los insumos incluidos en el análisis se obtuvo de la entrevista con los expertos. Cabe señalar que con respecto al rubro de transfusiones, el costo se refiere al material necesario para realizarla, no al costo del tejido.

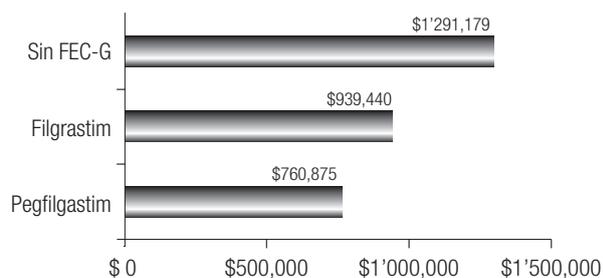
Al analizar la efectividad global de las alternativas estudiadas, y de acuerdo con la bibliografía disponible, se determinó que Pegfilgrastim es la mejor opción en función del menor número de eventos de NF (2%) que pueden presentarse en comparación con no brindar tratamiento profiláctico (20%) o con Filgrastim (8%). Además de ser la mejor opción para disminuir la NF, también

lo fue para evitar muertes durante estos episodios. De acuerdo con la probabilidad de muerte de los episodios de NF, solamente se esperaría 0.2% con Pegfilgrastim en comparación con 0.8% de Filgrastim o de 1.5% sin tratamiento profiláctico. Esta información puede visualizarse mejor con tasas de mortalidad; la cual para Pegfilgrastim es de 1.4 por mil episodios de NF, 8.3 para Filgrastim y 13.6 sin el uso de FEC-G. En la **Figura 3** se muestran los costos relacionados con cada una de las alternativas, teniendo como escenario a 100 pacientes después de haber recibido quimioterapia mieloablativa, se observó que los costos mayores fueron cuando no se brindó terapia profiláctica, seguido de Filgrastim y Pegfilgrastim debido a la proporción de pacientes que desarrollan NF, se infectan, se complican y mueren. El costo en pesos mexicanos (con base en precios del sector salud) de la falta de tratamiento profiláctico es de \$1'291,179, comparado con \$939,440 de Filgrastim y con \$760,875 de Pegfilgrastim.

El análisis costo-efectividad utilizado como medida de efectividad tanto el número de pacientes libres de NF como los pacientes supervivientes, se demuestra que Pegfilgrastim es una terapia dominante en comparación con Filgrastim y con el no uso de FEC-G.

Figura 3.

Costos de la profilaxis y del manejo de la neutropenia febril en 100 episodios de quimioterapia mieloablativa de acuerdo al uso de dos diferentes FEC-G o sin el uso de profilaxis. Cada alternativa tuvo un número similar de pacientes (33% con cada una).



FEC-G: factor estimulante de colonias de granulocitos.

Por último, también se observó que en nuestro medio al incrementar el número de tratamientos, siempre existe una ventaja en los costos para Pegfilgrastim comparado contra Filgrastim y contra no administrar el tratamiento profiláctico (**Figura 4**).

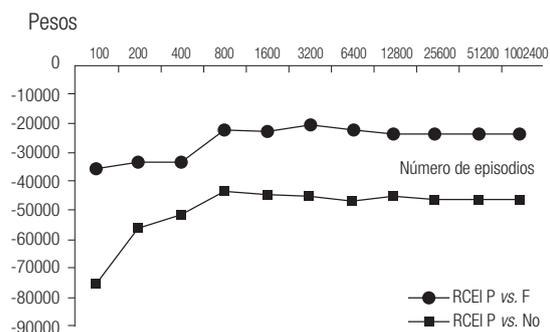
► DISCUSIÓN

Por su frecuencia, la neutropenia es la complicación hematológica más importante durante los tratamientos de quimioterapia mieloablativa para los pacientes con cáncer. Tanto por la posibilidad de no completar los tratamientos tal como se planean en el momento del diagnóstico de la enfermedad, como por las consecuencias de la misma neutropenia, siendo los procesos infecciosos, la más grave.

En la actualidad se han establecido ciertos parámetros o guías que pueden ayudar a los clínicos a predecir si la neutropenia será muy grave y prolongada, a fin de determinar la necesidad o no del uso de factores estimulantes de colonias (FEC). Las guías actuales, basadas en ensayos clínicos controlados y metaanálisis recomiendan el uso de FEC cuando la probabilidad de que ocurra neutropenia severa es mayor al 20%, o bien, cuando las características de los pacientes hacen suponer que presentarán NF, como en caso de los pacientes mayores de 65 años. Sin embargo, estas guías no orientan hacia cuál FEC disponible podría ser el que brinde las mejores ventajas. En particular, con la disponibilidad en los últimos años de FEC pegilados y que han mostrado su eficacia como tratamiento profiláctico para disminuir los eventos

Figura 4.

Comparación del ahorro con el uso de Pegfilgrastim (P) con Filgrastim (F), de acuerdo con el número de episodios de quimioterapia mieloablativa.



de neutropenia, se tiene una opción más, pero con la que los pacientes pueden ser beneficiados por su efecto a largo plazo y con menor número de aplicaciones que otros FEC, como el Filgrastim.

En este estudio, pudimos corroborar lo que diversas investigaciones han demostrado:²⁷ que el Pegfilgrastim es la opción más costo-efectiva para disminuir la frecuencia de NF. Los estudios económicos en nuestro país son escasos, por lo que el presente análisis permite conocer con costos actuales (de acuerdo a los precios del sector público) y con la orientación de los médicos especialistas, el panorama de lo que podría ocurrir al utilizar en forma amplia los FEC disponibles. Nuestros resultados apoyan que el uso, tanto de Filgrastim como Pegfilgrastim son mejores alternativas para la salud del paciente, que no brindar tratamiento profiláctico, tanto para los pacientes al disminuir el número de eventos de NF y el riesgo de hospitalizaciones, complicaciones y muerte, como para los sistemas de salud, ya que con ambas alternativas se disminuyen los costos de la atención de los pacientes, hasta en aproximadamente 35%.

Si bien, los resultados muestran las ventajas del tratamiento profiláctico, este estudio tiene limitaciones. La más importante es que lo que se plantea son escenarios hipotéticos, más que información obtenida directamente de la atención de los pacientes, pero para la construcción de los diferentes escenarios y los posibles insumos se consultaron expertos de nuestro país, por lo que consideramos que es una buena aproximación a lo que sucede en la vida real. Es conveniente, en el futuro, tener datos más precisos para la estimación de los costos reales. Otra limitación es que se estimaron los

costos desde la perspectiva del pagador de servicios, por lo que no sabemos lo que significa para los pacientes desde el punto de vista de los gastos que tienen durante los episodios de NF. Es de esperarse un ahorro, al no tener que desplazarse para la atención cuando ocurren, sin embargo, también son necesarios otros estudios para determinar su verdadera magnitud, así como posible impacto en días perdidos por incapacidad.

Por otro lado, conviene mencionar que aun cuando este estudio establece las ventajas del tratamiento profiláctico para disminuir los eventos de NF, ésta no es la única variable que debería medirse. El hecho de disminuir la frecuencia de eventos de neutropenia, también coadyuvaría para brindar la terapia antineoplásica de la forma que se planea en un principio.

En conclusión, podemos afirmar que el uso de los FEC-G en forma profiláctica disminuyen los costos de atención de los pacientes con cáncer que reciben quimioterapia mieloablativa en nuestro país, y que el uso de Pegfilgrastim es una alternativa dominante sobre Filgrastim.

Bibliografía

- Aapro MS, Cameron DA, Pettengell R, Bohlius J, Crawford J, Ellis M, Kearney N, Lyman GH, Tjan-Heijnen VC, Walewski J, Weber DC, Zielinski C, European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC). Granulocyte Colony-Stimulating Factor (G-CSF) Guidelines Working Party EORTC guidelines for the use of granulocyte-colony stimulating factor to reduce the incidence of chemotherapy-induced febrile neutropenia in adult patients with lymphomas and solid tumors. *Eur J Cancer* 2006; 42: 2433 – 2453.
- Lyman GH, Kuderer N, Greene J, Balducci L. The economics of febrile neutropenia: implications for the use of colony-stimulating factors. *Eur J Cancer* 1998; 34: 1857 – 1864.
- Lyman GH. Guidelines of the National Comprehensive Cancer Network on the use of myeloid growth factors with cancer chemotherapy: a review of the evidence. *J Natl Compr Cancer Netw* 2005; 3: 557 – 571.
- Bodey GP, Buckley M, Sathe YS, Freireich EJ. Quantitative relationships between circulating leukocytes and infection in patients with acute leukemia. *Ann Intern Med* 1966; 64: 328 – 340.
- Crawford J, Dale CD, Lyman GH. Chemotherapy-induced neutropenia. Risks, consequences, and new directions for its management. *Cancer* 2003; 100: 228 – 237.
- Hughes WT, Armstrong D, Bodey GP, Bow EJ, Brown AE, Calandra T, Feld R, Pizzo PA, Rolston KV, Shenep JL, Young LS. 2002 guidelines for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with cancer. *Clin Infect Dis* 2002; 34:730 – 751.
- Ozer H, Armitage JO, Bennett CL, Crawford J, Demetri GD, Pizzo PA, Schiffer CA, Smith TJ, Somlo G, Wade JC, Wade JL, Winn RJ, Wozniak AJ, Somerfield MR; American Society of Clinical Oncology. 2000 update of recommendations for the use of hematopoietic colony stimulating factors: evidence-based, clinical practice guidelines. *J Clin Oncol* 2000; 18: 3558 – 3585.
- Caggiano V, Weiss RV, Rickert TS, Linde-Zwirble WT. Incidence, cost, and mortality of neutropenia hospitalization associated with chemotherapy. *Cancer* 2005; 103: 1916 – 1924.
- Talcott JA. Out-patient management of febrile neutropenia. *Int J Antimicrob Agents* 2000; 16: 169 – 171.
- Klastersky J, Paesmans M, Rubenstein EB, Boyer M, Elting L, Feld R, Gallagher J, Herrstedt J, Rapoport B, Rolston K, Talcott J. The Multinational Association for Supportive Care in Cancer risk index: A multinational scoring system for identifying low-risk febrile neutropenic cancer patients. *J Clin Oncol* 2000; 18: 3038 – 3051.
- Hughes WT, Armstrong D, Bodey GP, Bow EJ, Brown AE, Calandra T, Feld R, Pizzo PA, Rolston KV, Shenep JL, Young LS. 2002 guidelines for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with cancer. *Clin Infect Dis* 2002; 34:730 – 751.
- Cosler LE, Sivasubramaniam V, Agboola O, Crawford J, Dale D, Lyman GH. Effect of outpatient treatment of febrile neutropenia on the risk threshold for the use of CSF in patients with cancer treated with chemotherapy. *Value Health* 2005; 8: 47 – 52.
- Cherif H, Johansson E, Björkholm M, Kalin M. The feasibility of early hospital is charge with oral antimicrobial therapy in low risk patients with febrile neutropenia following chemotherapy for hematologic malignancies. *Hematological*. 2006; 9: 215 – 222.
- Klastersky J, Paesmans M, Georgala A, Muanza F, Plehiers B, Dubreucq L, Lalami Y, Aoun M, Barette M. Outpatient oral antibiotics for febrile neutropenic cancer patients using a score predictive for complications. *J Clin Oncol* 2006; 24: 4129 – 4134.
- Kuderer NM, Dale DC, Crawford J, Lyman GH. Impact of primary prophylaxis with granulocyte colony-stimulating factor on febrile neutropenia and mortality in adult cancer patients receiving chemotherapy: A systematic review. *J Clin Oncol* 2007; 21: 3158 – 3167.
- Aapro MS, Cameron DA, Pettengell R, Bohlius J, Crawford J, Ellis M, Kearney N, Lyman GH, Tjan-Heijnen VC, Walewski J, Weber DC, Zielinski C, European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC). Granulocyte Colony-Stimulating Factor (G-CSF) Guidelines Working Party EORTC guidelines for the use of granulocyte-colony stimulating factor to reduce the incidence of chemotherapy-induced febrile neutropenia in adult patients with lymphomas and solid tumours. *Eur J Cancer* 2006; 42: 2433 – 2453.
- Smith TJ, Khatcheressian J, Lyman GH, Ozer H, Armitage JO, Balducci L, Bennett CL, Cantor SB, Crawford J, Cross SC, Demetri G, Desch CE, Pizzo PA, Schiffer CA, Schwartzberg L, Somerfield MR, Somlo G, Wade JC, Wade JL, Winn RJ, Wozniak AJ, Wolff AC. 2006 Update of recommendations for the use of white blood cell growth factors: An evidence-based clinical practice guideline. *J Clin Oncol* 2006; 24: 3187 – 3205.
- Kuderer NM, Dale DC, Crawford J, Lyman GH. Impact of primary prophylaxis with granulocyte colony-stimulating factor on febrile neutropenia and mortality in adult cancer patients receiving chemotherapy: A systematic review. *J Clin Oncol* 2007; 21: 3158 – 3167.
- Elder-Lissai A, Cosler LE, Culakova e, Lyman GH. Economic analysis of prophylactic pegfilgrastim in adult cancer patient receiving chemotherapy. *Value Health* 2008; 11: 172 – 178.
- Kuderer NM, Dale DC, Crawford J, Cosler LE, Lyman GH. Mortality, morbidity, and cost associated with febrile neutropenia in adult cancer patients. *Cancer*. 2006; 106: 2258 – 2266.
- Vogel CL, Wojtukiewicz MZ, Carroll RR, Tjulandin SA, Barajas-Figueroa LJ, Wiens BL, Neumann TA, Schwartzberg LS. First and subsequent cycle use of pegfilgrastim prevents febrile neutropenia in patients with breast cancer: a multicenter, double-blind, placebo-controlled phase III study. *J Clin Oncol* 2005; 23: 1178 – 1184.
- Talcott JA. Out-patient management of febrile neutropenia. *Int J Antimicrob Agents* 2000; 16: 169 – 171.
- Kuderer NM, Dale DC, Crawford J, Lyman GH. Impact of primary prophylaxis with granulocyte colony-stimulating factor on febrile neutropenia and mortality in adult cancer patients receiving chemotherapy: A systematic review. *J Clin Oncol* 2007; 21: 3158 – 3167.
- Elder-Lissai A, Cosler LE, Culakova e, Lyman GH. Economic analysis of prophylactic pegfilgrastim in adult cancer patient receiving chemotherapy. *Value Health* 2008; 11: 172 – 178.
- Aapro MS, Cameron DA, Pettengell R, Bohlius J, Crawford J, Ellis M, Kearney N, Lyman GH, Tjan-Heijnen VC, Walewski J, Weber DC, Zielinski C, European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC). Granulocyte Colony-Stimulating Factor (G-CSF) Guidelines Working Party EORTC guidelines for the use of granulocyte-colony stimulating factor to reduce the incidence of chemotherapy-induced febrile neutropenia in adult patients with lymphomas and solid tumors. *Eur J Cancer* 2006; 42: 2433 – 2453.
- Importe de los servicios médicos para el Instituto Mexicano del Seguro Social. Diario Oficial de la Federación. 26 de marzo de 2008. Tomo DCLIV, Número 20, páginas 76 – 77.
- Elder-Lissai A, Cosler LE, Culakova e, Lyman GH. Economic analysis of prophylactic pegfilgrastim in adult cancer patient receiving chemotherapy. *Value Health* 2008; 11: 172 – 178.

Perspectiva histórica de la quimioterapia en mesotelioma pleural maligno

Historical perspective of the chemotherapy in malignant pleural mesothelioma

Rivera-Rivera S¹, Martínez-Prieto M², Flores-de-la-Torre CB³.

▷ RESUMEN

El mesotelioma pleural maligno (MPM), es una neoplasia muy agresiva de las superficies serosas como la pleura y peritoneo, y es el tumor primario más común de la pleura. Su incidencia se ha incrementado en los últimos 30 años y se espera una “epidemia” en los próximos 20. Se ha despertado un gran interés en el tratamiento del mesotelioma por su incremento en la incidencia y sus bajas tasas de supervivencia. Recientemente, no existía un consenso para el tratamiento de esta neoplasia. Se desarrollaron algunos esquemas terapéuticos en el pasado. Varios agentes demostraron actividad, sin embargo, las tasas de respuesta fueron entre 15 y 20%. En el 2003, Volezang y cols. dieron a conocer los resultados de su estudio fase III de registro en pacientes con MPM de la comparación de la combinación pemetrexed 500 mg/m² IV + cisplatino 75 mg/m² IV cada tres semanas contra cisplatino 75 mg/m² IV cada tres semanas en pacientes que no habían recibido quimioterapia previa y que no fueran candidatos para cirugía con intento radical. El estudio de Volezang es el aprobado para pemetrexed en pacientes con MPM.

Un estudio reciente analizó a un grupo de 338 pacientes tratados antes y después del 2003. La mediana de sobrevida en el grupo de la combinación mencionada, se duplicó. Presentamos el caso clínico de un paciente con

▷ ABSTRACT

Malignant pleural mesothelioma is an aggressive neoplasm deriving from serous surfaces such as pleura and peritoneum. It's incidence has increased in the last 30 years and an “epidemic” is expected to happen within the next 20 years. There has been great interest in the treatment of mesothelioma because of it's increasing incidence and low survival rates. It is not until recently that a chemotherapy schedule was approved for this neoplasm. Several agents demonstrated activity with response rates within the range of 15 and 20%. In 2003, Volezang et al published the results on the phase III registration trial of MPM comparing pemetrexed 500 mg/m² IV + cisplatin 75 mg/m² IV Q3W vs. cisplatin 75 mg/m² IV Q3W in patients with no previous treatment and that were not suitable for surgical resection. A recent study analyzed a group of 338 patients that were treated before and after 2003. Median survival of the after 2003 group duplicated. We present the case of a patient with MPM with a complete response and he is on maintenance pemetrexed at the present time.

Key words: mesothelioma, pemetrexed, cisplatin, chemotherapy.

1 Oncología Médica. Centro Médico Naval/Centro Médico Nacional Siglo XXI. 2 Oncóloga Médica. Eli Lilly de México. 3 Oncología Médica. Hospital de Ginecología y Obstetricia # 3 “La Raza”.

Correspondencia: Sur 132 # 108 con 605, Col. Las Américas, C.P. 01120. Tel. (55) 26145115. Correo electrónico: samuelri13@yahoo.com.

MPM, respuesta completa a la combinación de pemetrexed con cisplatino y que actualmente se encuentra en tratamiento de mantenimiento con pemetrexed.

Palabras clave: mesotelioma, pemetrexed, cisplatino, quimioterapia.

▷ INTRODUCCIÓN

El mesotelioma pleural maligno (MPM) es una neoplasia muy agresiva de las superficies serosas como la pleura y el peritoneo, y es el tumor primario más común de la pleura. Su incidencia se ha incrementado en los últimos 30 años y se espera una “epidemia” en los próximos 20.¹ Esta enfermedad se caracteriza por un gran periodo de latencia desde el tiempo de exposición hasta el inicio de la enfermedad. El antecedente de exposición a asbestos se reporta en 70% de los individuos y el riesgo de mesotelioma para individuos expuestos es del 20%.² Especialmente afecta a hombres mayores entre los 50 y 60 años. En nuestro país, se han reportado 57 casos en 1998 y hasta 40 en el 2005 en los estados del norte del país.

La duración de los síntomas puede ser entre 2 semanas y 2 años. Aproximadamente, el 60% de los pacientes refieren dolor torácico no pleurítico y disnea en 50%. Se presentan con disnea y derrame pleural el 80%.³ Otros síntomas frecuentes son fiebre, pérdida de peso y ataque al estado general.

Se ha despertado un gran interés en el tratamiento del mesotelioma por su incremento en la incidencia y sus bajas tasas de supervivencia.⁴ Hasta hace poco tiempo no existía un consenso para el tratamiento de esta neoplasia. Las razones para la falta de consenso son históricas, y están en parte relacionadas a la biología del tumor y a la falla de los esquemas previos de tratamientos solos o en combinación, ya que ofrecían un control mínimo y de corta duración.⁵ La existencia de un tumor primario de la pleura, se discutió hasta la mitad del siglo pasado, y se aceptó como una entidad en particular hasta que se estableció una relación clara de la exposición de asbestos como agente causal. Hasta el reciente desarrollo de técnicas de inmunohistoquímica fue que se pudo distinguir entre los diferentes tipos de mesotelioma y se supo que muchos casos fueron tratados como adenocarcinomas secundarios. Esto agregó confusión a la interpretación de los resultados de tratamiento.⁶ El manejo quirúrgico ha mostrado utilidad para el control del derrame pleural. La opinión en los centros quirúrgicos es que éste resulta más efectivo cuando se combina con otras modalidades. Esta neoplasia se considera resistente a la radioterapia

convencional, sin embargo, la radioterapia dirigida a las cicatrices quirúrgicas previene la siembra tumoral y puede paliar el dolor torácico.⁷

Con relación al manejo sistémico, se han desarrollado diversos esquemas terapéuticos en el pasado. Varios agentes demostraron actividad, no obstante, las tasas de respuesta fueron entre 15 y 20%. Las antraciclinas tienen tasas de respuesta entre 5 al 15%, mientras que carboplatino y cisplatino, han mostrado tasas que van del 7 al 16%. Entre los agentes evaluados en estudios clínicos con más de 15 pacientes, los antifolatos han demostrado mayores tasas de respuesta que van hasta el 37%.^{8,9} De los esquemas de quimioterapia en combinación, los agentes alquilantes y antraciclinas han demostrado tasas de respuesta de 11 al 30% y los de antraciclinas más cisplatino, de 14 al 22%, aunque existen algunos reportes que indicaron que la quimioterapia de combinación no ofrecía beneficio sobre los esquemas de un solo medicamento, lo que llevó a un gran debate y confusión del tratamiento de elección.^{8,10} Recientemente dos combinaciones basadas en antifolatos han demostrado mayor eficacia que los esquemas anteriores.

▷ CASO CLÍNICO

Acude a consulta paciente masculino de 73 años de edad. Cuenta con los siguientes antecedentes de importancia: diabetes mellitus tipo 2, controlada, sin complicaciones de la misma. Tabaquismo intenso de hasta 5 cajetillas al día durante 50 años. Trabajó en una fundición aspirando vapores incluyendo carbón.

En el 2006 se presentó con derrame pleural que se resolvió de manera completa.

En enero del 2007 presenta disnea de moderados esfuerzos, así como pérdida de peso de 10 kg en 4 meses. Se realiza procedimiento diagnóstico con TAC de tórax que mostró paquipleuritis (**Imagen 1**) y una BAAF: lesión no concluyente sugerente de carcinoma epidermoide de pulmón. Se realiza biopsia a cielo abierto de pleura el 29 de marzo del 2007 con reporte histopatológico de MPM de tipo epitelioide. Se inicia quimioterapia con cisplatino (75 mg/m²) y pemetrexed (500 mg/m²), cursando con

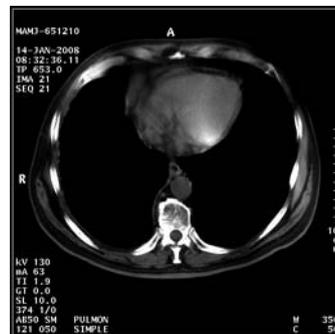
Imagen 1.

La tomografía de tórax muestra paquipleuritis en el hemitórax derecho.



Imagen 2.

Tomografía que muestra respuesta completa de la enfermedad.



mejoría de la sintomatología inicial desde primer ciclo. Posterior a 12 ciclos y con respuesta completa, aclarando que los criterios de RECIST no son del todo útiles para evaluar respuesta específicamente en esta enfermedad (**Imagen 2**). Se suspende cisplatino por elevación paulatina de la creatinina. Se indica continuar con pemetrexed como monodroga. El paciente se encuentra asintomático realizando su vida normal.

► DISCUSIÓN

Pemetrexed es un agente que inhibe varias enzimas dependientes de folato incluyendo: timidilato sintetasa (TS), dihidrofolato reductasa (DHFR), glicinamida ribonucleótido formil transferasa (GARFT). En una dosis de 500 mg/m² IV cada tres semanas, pemetrexed tiene actividad en neoplasias como colon, páncreas y cáncer de mama.¹¹⁻¹² En el 2002 se demostró la actividad de pemetrexed como agente único para MPM con tasas de respuesta de 14.1% en un estudio fase II.¹³ Además de la actividad como agente único, se observaron respuestas en estudios fase I combinados con análogos de platino.^{14,15}

En el 2003, Volezang y cols. dieron a conocer los resultados de su estudio fase III de registro en pacientes con MPM de la comparación de la combinación pemetrexed 500 mg/m² IV + cisplatino 75 mg/m² IV cada tres semanas contra cisplatino 75 mg/m² IV cada tres semanas en pacientes que no habían recibido quimioterapia previa y que no fueran candidatos para cirugía con intento radical. Se incluyeron 456 pacientes en el estudio. La mediana de sobrevida en el brazo de pemetrexed/cisplatino fue de 12.1 meses *vs.* 9.3 en el brazo control. El tiempo a

la progresión fue mayor para la combinación: 5.7 *vs.* 3.9 meses. Después de la inclusión de 117 pacientes, se implementó la premedicación con ácido fólico, y vitamina B12 para reducir toxicidad.¹⁶ Con este estudio de Volezang se aprobó pemetrexed más cisplatino en primera línea en pacientes con MPM.

Desde el año en que se reportaron los resultados del estudio de pemetrexed + cisplatino *vs.* cisplatino monodroga en MPM, se ha comparado la sobrevida antes y después de la introducción. Un estudio reciente analizó a un grupo de 338 pacientes tratados antes y después del 2003. La mediana de sobrevida en el grupo de la combinación mencionada, se duplicó. La sobrevida a un año se incrementó del 58 al 90% y a 2 años, del 28 al 48%.¹⁷ Si bien no relacionado con mesotelioma, recientemente se publicó que el tratamiento de mantenimiento de pemetrexed 500 mg/m², con premedicación de vitamina B12 y ácido fólico cada 21 días hasta la progresión es bien tolerado y ofrece una mejor SLP en pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas.¹⁸

► CONCLUSIONES

El manejo estándar de primera línea del MPM ha sido eficaz, tolerable y avalado por la literatura, combinando cisplatino más pemetrexed, siempre y cuando se lleve a cabo la premedicación adecuada con vitamina B12 y ácido fólico.

Bibliografía

1. Vogelzang N, Porta C, Mutti L. New Agents in the Management of Advanced Mesothelioma. *Semin Oncol* 2005;32(3):336-350.

2. Ruffie P, Feld R, Minkin S *et al.* Diffuse malignant mesothelioma of the pleura in Ontario and Quebec: a retrospective study of 332 patients. *J Clin Oncol* 1989;7:1157-1168.
3. Cancer: Principles & Practice of Oncology, 8th edition 2007. Lippincott Williams & Wilkins
4. Peto J, Decarli A, La Vecchia C *et al.* The European mesothelioma epidemic. *Br J Cancer* 1999;79:666-672.
5. Butchart E. Contemporary Management of Malignant Pleural Mesothelioma: *The Oncologist* 1999;4:488-500.
6. Butchart EG, Gibb AR. Pleural Mesothelioma. *Curr Opin Oncol* 1990;2:352-358.
7. Robinson B, Lake R. Advances in Malignant Mesothelioma. *N Engl J Med* 2005;353:1591-603.
8. Ong ST, Vogelzang N. Chemotherapy in malignant pleural mesothelioma, a review. *J Clin Oncol* 1996;4:1007-17.
9. Maneglod C, Symanowski J, Gatzemeier U, Reck M, von Pawel J, Kortsik C *et al.* Second line (post-study) chemotherapy received by patients treated in the phase III trial of pemetrexed plus cisplatin versus cisplatin alone in malignant pleural mesothelioma. *Ann Oncol* 2005;16:923-7.
10. Karup-Hansen A, Hansen HH. Chemotherapy in malignant mesothelioma: a review. *Cancer Chemother Pharmacol* 1991;28:319-30.
11. Rusthoven JJ, Eisenhauer E, Butts C *et al.* Multitargeted antifolate LY231514 as first-line chemotherapy for patients with advanced non-small-cell lung cancer. A phase II study in the National Cancer Institute of Canada Clinical Trial Group. *J Clin Oncol* 1999;17(4):1194.
12. Miles DW, Smith IE, Coleman RE *et al.* A phase II study of pemetrexed disodium (LY231514) in patients with locally recurrent or metastatic breast cancer. *Eur J Cancer* 2001;37:1366-1371.
13. Scagliotti GV, Shin DM, Kindler HL *et al.* Phase II study of pemetrexed with and without folic acid and vitamin B12 as front-line therapy in malignant pleural mesothelioma. *J Clin Oncol* 2003;21(8):1556-61
14. Thodtmann R, Depenbrock H, Dumez H *et al.* Clinical and pharmacokinetic phase I study of multitargeted antifolate (LY231514) in combination with cisplatin. *J Clin Oncol* 1999;17:3009-3016.
15. Calvert AH, Hughes AN, Calvert PM *et al.* ALIMTA in combination with carboplatin demonstrates clinical activity against malignant mesothelioma in a phase I trial. *Lung Cancer* 2000;29(Suppl 2):37-74.
16. Volezang NJ, Rusthoven JJ, Symanowski *et al.* Phase III study of pemetrexed in combination with cisplatin versus cisplatin alone in patients with malignant pleural mesothelioma. *J Clin Oncol* 2003;21:2636-2644.
17. Serke M, Schoenfeld N, Kollmeier D *et al.* Improved survival in patients with malignant pleural mesothelioma since 2003. *J Clin Oncol*, 2008 ASCO Annual Meeting Proceedings vol. 26 Abs no. 19022.
18. Ciuleanu TE, Brodowicz T, Belani CP *et al.* Maintenance pemetrexed plus best supportive care (BSC) versus placebo plus BSC a phase III study. *J Clin Oncol*, 2008 ASCO Annual Meeting Proceedings vol. 26 Abs no. 8011.

In memoriam **Dr. Alfredo Cerdán Assad** (1947-2008)



Médico, cúrate a ti mismo (San Lucas 4, 23)

Dr. Francisco J. Ochoa Carrillo*

Egradezco a la Sociedad Mexicana de Oncología, A. C. (SMeO), el encomendarme la responsabilidad y privilegio de realizar este incuestionable reconocimiento, a un entusiasta profesional de la Oncología, destacado ex presidente de esta agrupación, amigo de muchos y en especial de quien escribe.

El reto es grande, ya que en escaso espacio, se debe dimensionar dentro de lo objetivamente posible, el Ser y Quehacer de una vida, que aunque breve, estuvo plasmada de vigoroso entusiasmo, grandes sueños, realidades concretas, que a través de sus contribuciones, buscó siempre ayudar a quienes lo necesitaban.

Alfredo, nació en la ciudad de México, Distrito Federal, un 10 de noviembre de 1947, siendo hijo del Lic. Jorge Cerdán Lara, político y ex gobernador del estado de Veracruz y de la Sra. Ma. Elena Assad Lajud.

Su bachillerato estuvo marcado por la formación austera, pero sólida, de los padres Jesuitas, en el Instituto Patria. Culminó la carrera de Médico Cirujano en la Universidad Nacional Autónoma de México (UNAM).

En el Hospital Español de México, inició la residencia de ginecología y obstetricia, pero un año antes de terminarla, viajó a la ciudad de Filadelfia, Pensilvania, en el vecino país de Estados Unidos, donde inició y terminó la residencia de Medicina Interna, en el *Albert Einstein Medical Center*. En esta institución tuvo la oportunidad de atender a población de raza negra, la cual observó que frecuentemente presentaba padecimientos neoplásicos malignos, en etapas avanzadas y con pobre pronóstico.

Sus primeros estudios en Oncología Médica, los realizó con el Dr. Isaac Djerassi, iniciador de las leucoféresis, plaquetoféresis y dosis altas de metotrexato, en el *Mercy Catholic Medical Center*, para regresar al *Albert Einstein Medical Center* y fundar el *Fellowship* en oncología, gracias a su experiencia con los mencionados métodos.

* Cirujano Oncólogo. Presidente SMeO 2004-2005. Camino a Santa Teresa 1055-123, Col. Héroes de Padierna, C.P. 10700 México, D.F.
Correo electrónico: ochoacarrillo@prodigy.net.mx

A su regreso a México, ingresó al Instituto Nacional de Cancerología (INCAN), como médico adscrito al servicio de Quimioterapia, implementando la experiencia adquirida en Estados Unidos, al administrar el metotrexato a altas dosis y rescate con leucovorin en sarcomas, terapéutica por excelencia en ese tiempo.

Desde su ingreso, fue un entusiasta docente en la especialidad de oncología médica, estructurando un curso anual de Aplicaciones en Quimioterapia, creando diferentes esquemas de poliquimioterapia, especialmente en cáncer gástrico con el famex y presentando resultados en los Congresos Anuales de la *American Society of Clinical Oncology* (ASCO) y de la Sociedad Mexicana de Estudios Oncológicos, A.C (SMEO), hoy SMeO.

Su creatividad y trabajo lo llevó a ocupar el cargo de Jefe del Departamento de Oncología Médica del INCAN.

En 1980 ingresó a la SMEO y en 1983 fue invitado por el Dr. Julio Molina Esquivel, Presidente en turno, como miembro del Comité de Finanzas de las Jornadas Nacionales de Cancerología. Asimismo, colaboró en la modificación de estatutos, para la creación del “Día Nacional contra el Cáncer” en 1985, desarrollando así una breve, pero brillante trayectoria dentro de la Agrupación, llegando a ocupar la Presidencia en el bienio 1988-1989.

Su labor al frente de la Sociedad fue innovadora y productiva, creando los encuentros de residentes interinstitucionales, como un foro para los Oncólogos en formación.

En 1989 presidió la Organización de las XV Jornadas de Cancerología “Dra. Julieta Calderón de Laguna”, en la ciudad de México.

Convirtió al Día Nacional contra el Cáncer, en el Programa Nacional contra el Cáncer, A.C., del que fue Director General, hasta que éste suspendió sus actividades en el año de 1999. En 1990 inició la publicación trimestral de la revista *Gaviota*, órgano de divulgación de este grupo de trabajo, el cual se encargaba de informar a la población en general, las actividades con mensajes breves, sencillos y prácticos, daba a conocer qué era el cáncer, cómo diagnosticarlo a tiempo y tratarlo correctamente, siendo así posible la curación.

Su entusiasmo por divulgar el conocimiento de la Oncología al ciudadano común, le estimuló las fibras del comunicador social innato que era, iniciando en 1988, participaciones en los programas como: “El Mundo de la Mujer”, conducido por Janette Arceo, en la XEW, “Atrévete” con Piri Gay, en Núcleo Radio Mil, llegando a colaborar en forma regular en diversos programas de radio y televisión, con temas médicos inicialmente en oncología y posteriormente otros tópicos de salud y adicciones, todos de interés general.

Con el objeto de mejorar sus participaciones en los medios electrónicos, llevó a cabo el “Curso de locución”, obteniendo la licencia de locutor, expedida por la Secretaría de Educación Pública (SEP).

Lo previo le permitió interactuar con varios y destacados periodistas como: Ricardo Rocha, Virginia Sendel, Luis Carbajo, Lolita Ayala, Abraham Zabludowsky, Paty Suárez, Diane Pérez, Lucy Montes, Flor Berenguer, Sebastián Verti, Javier Alatorre, Javier Solórzano, Carmen Aristegui, César Costa, Eduardo Ruiz Healy y Adal Ramones; en programas como: ECO, Contrapunto, Comenzamos, Vida Diaria, A la misma hora, Escuela para padres, Diálogos al desnudo, La Hora Nacional, Hechos, Cosas de la vida, Otro rollo y Al despertar.

Ante la fascinación de los medios electrónicos masivos de comunicación y convencido de que lo más importante para combatir el cáncer, era la educación del ciudadano promedio, se entrega al periodismo, dejando la práctica clínica de la Oncología; no sin antes haber tomado un Diplomado en Periodismo, en el Instituto Cultural Ludwing von Mises, A.C. y un curso “Guión y Producción de Radio”, en la Escuela de Periodismo, de la Fundación Manuel Buendía.

Además de sus ya cotidianas intervenciones en la radio y televisión, en 1992 publica el libro “Cómo derrotar al Cáncer”, con la casa editorial Edamex, resultando un éxito, por lo que al año siguiente con Protele, empresa de Televisa, el Lic. Jaime Almeida, produce el mencionado libro en un Sonolibro.

Debido al impacto de sus participaciones, obtiene el premio de “Periodismo Médico”, con su artículo “La Perimenopausia y su Tratamiento”.

Publica otros libros, produce y conduce videos educativos, participa como conferencista en diferentes foros en el país y cursa la Maestría de Bioética en la Universidad Anáhuac.

En 1996 ingresa como miembro de Número de Ciencias Médicas, del Instituto Mexicano de Cultura.

El Dr. Alfredo Cerdán Assad, debido a su personalidad sensible y pasional, recibe a los 8 años de edad por su padre, un obsequio que cambiaría varias veces el curso de su vida; un piano, que desde entonces empezó a tocar en forma lírica, pero magistral, dando presentaciones exitosas, grabando como artista exclusivo de la Compañía disquera Urtext-Play Music, dos CD: *Las Manos de la Imaginación* y *Las Fichas de Dominó*.

En mayo del 2000 se le honra su trayectoria musical, develando las huellas de sus manos en bronce, en el Paseo de las Luminarias, de Plaza Galerías, compartiendo escenario con Amalia Aguilar y Verónica Castro, quienes fueron depositarias del mismo galardón, convirtiéndose en el tercer pianista en recibirlo, después de Consuelito Velázquez y Raúl D´Blasio.

La SMeO, durante el XXIII Congreso Nacional de Oncología, celebrado en Mérida, Yucatán, en octubre del 2004, le otorga la Medalla “Dr. Ignacio Millán”, máximo galardón de la Oncología Nacional, por sus valiosas aportaciones.

Alfredo vivió intensamente, hizo de todo y lo hizo bien, una vez me confesó: “La vida ha sido generosa con mi persona, planté un árbol en mi natal Xalapa, el cual maduró, escribí libros y tuve dos hijos, Alonso y Aline.” Regresó a sus orígenes: Xalapa, ciudad que lo acogió en su etapa final de la vida, por un padecimiento inmune e incapacitante, que lo dejó inmóvil al ejecutar algunas obras en su querido piano, separándose de este mundo el 26 de julio de 2008.

El Dr. Alfredo Cerdán Assad, deja invaluable herencias, sus hijos: Alonso, prestigiado Lic. en Administración Pública, por el Colegio México, con Master en la Universidad de Manchester, del Reino Unido y Consultor de una ONG, así como Aline, Lic. en Comunicación, por la Universidad Iberoamericana, actualmente *Manager* de Yahoo, México.

La Sociedad Mexicana de Oncología, A.C. (SMeO), hoy te reconoce, agradece tus servicios y tus amigos te extrañamos. Descansa en paz.

León, Guanajuato. Octubre 23 de 2008.