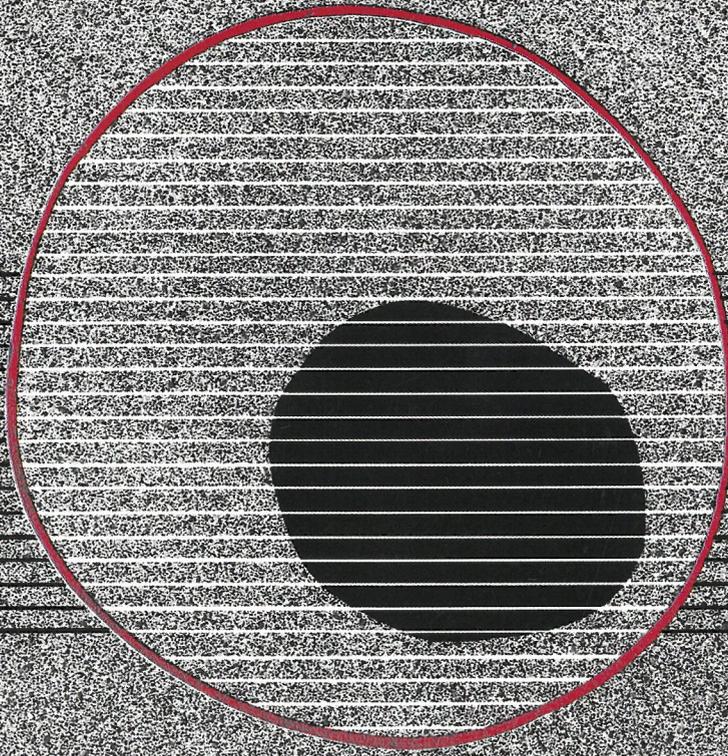


revisiones en

CANCER

RADIOQUIMIOTERAPIA SIMULTANEA II

VOL. 21, NUM. 1, 2007



ARAN

revisiones en

CANCER

SUMARIO

VOL. 21

NÚM. 1

Radioquimioterapia y radiohormonoterapia en los tumores genitourinarios I. Herruzo Cabrera, A. Wals Zurita, M. Cobo Dols	1
Tratamiento de los astrocitomas de alto grado: papel de la radioquimioterapia P. Alcántara Carrió, P. Pérez Segura, I. Ibáñez de Cáceres, J. A. Corona, M. de las Heras	13
Radioquimioterapia del paciente paliativo E. Lanzós González, M. A. Pérez Escutia, J. F. Pérez-Regadera Gómez	22
Toxicidades y tratamiento de soporte de la radioquimioterapia aplicados a los tumores de cabeza y cuello A. Carmona, J. A. Corona, F. Ayala, J. Velasco, P. Escobar, M. de las Heras	31
Futuro del tratamiento de radioquimioterapia simultánea en los tumores malignos M. de las Heras González	39
Quimiorradioterapia en tumores digestivos J. A. Corona, L. Cerezo, J. Sastre, M. de las Heras	45

Radioquimioterapia y radiohormonoterapia en los tumores genitourinarios

I. HERRUZO CABRERA, A. WALS ZURITA, M. COBO DOLS¹

Servicios de Oncología Radioterápica y ¹Oncología Médica. Hospital Universitario Carlos Haya. Málaga

RESUMEN

El tratamiento estándar de los tumores infiltrantes vesicales ha sido la cistectomía, aunque se está imponiendo el tratamiento conservador, multimodal consistente en RTU máxima, quimioterapia neoadyuvante/adyuvante, concomitante con RT sobre pelvis, 40 Gy más sobreimpresión de vejiga y/o tumor hasta 60-64 Gy, seguido de reevaluación cistoscópica, con cistectomía de rescate si no remisión completa o recidiva. Los criterios de selección son: tumores T2-T4a, ausencia de hidronefrosis, función renal adecuada, hemograma normal y ausencia de adenopatías sospechosas, conservándose la vejiga en 2/3 de los pacientes. En el cáncer de próstata, hoy día se ha avalado el tratamiento con bloqueo hormonal neoadyuvante y concomitante a RT, en tumores iniciales y de riesgo intermedio (bloqueo corto de 4-6 meses) y bloqueo hormonal largo, 2-3 años en tumores avanzados, impactando en el control local, recaída bioquímica y supervivencia global, permitiendo además la reducción del volumen irradiado.

PALABRAS CLAVE: Cáncer vesical. Revisión. Tratamiento quimioterápico. Cáncer de próstata. Radioterapia. Tratamiento hormonal.

CÁNCER DE VEJIGA

El cáncer de vejiga es un problema sanitario importante en España (1), ocupando el primer puesto en el entorno europeo respecto a la incidencia y el segundo respecto a la mortalidad, suponiendo en España, durante el año 2000, 3.198 muertes en hombres y 720 en mujeres y una tasa de incidencia estimada (1) para el periodo 1997-2000 de 12.727 casos, tasa ajustada de 58,06 en hombres, y 1.750 casos con una tasa ajustada de 5,56 en mujeres. La supervivencia por este tumor en España a los 5 años del diagnóstico es del 75% en hom-

ABSTRACT

The recommended treatment for invasive bladder tumors (muscle invasive) are the cystectomy, although the greater tendency is a conservative approach, with multimodality treatment, which include maximum TURBT, adjuvant/neoadjuvant chemotherapy concomitant with radiotherapy to the pelvis, 40 Gy, and bladder and/or tumour boost to 60 Gy, followed cystoscopy re-evaluation with salvage cystectomy if there is not complete response or recurrence of tumor. The criteria for selection are: T2-T4a tumors, absence of hydronephrosis, adequate renal function, normal haematology and absence of suspicious pelvis nodes, allowing bladder preservation in two thirds of the patients. In the prostatic neoplasms, nowadays, is recommended prior and, during radiotherapy short-term hormonal blockade, for early tumors, intermediate-risk patients (4-6 months), and more longer blockade in locally advanced tumors, with increased local and biochemical control and overall survival, allowing a reduction in volume irradiated.

KEY WORDS: Bladder cancer. Review. Chemotherapy treatment. Prostate cancer. Radiation therapy. Hormone treatment.

bres y del 70% en mujeres. El tipo histológico más frecuente es el de células transicionales (93%), seguido del de células escamosas (2%) y de los adenocarcinomas (1%) (1).

Comentaremos brevemente el tratamiento del cáncer superficial de vejiga con radioterapia (RT), el tratamiento local con braquiterapia (BT), y algunos aspectos técnicos del tratamiento con radioterapia (RT) que nos servirán para entender mejor la descripción del tratamiento quimiorradioterápico (RQT) que ocuparán principalmente esta revisión. Gwynn (2) realiza una buena revisión de este tema.

TRATAMIENTO RADIOTERÁPICO

Radioterapia externa

Los factores predictores de respuesta a RT son edad joven, que se asocia a menor estadio y grado, ausencia de enfermedad pélvica, función renal normal y ausencia de hidronefrosis, hemoglobina normal y resección transuretral completa. Pacientes con mala función vesical o escasa capacidad vesical es preferible tratarlos con cistectomía primaria (3).

El tratamiento generalmente recomendado es tratar la pelvis, vejiga, y uretra proximal hasta una dosis para enfermedad subclínica, 40-45 Gy en 20-22 sesiones y una segunda fase de sobreimpresión con reducción de volumen de tratamiento incluyendo vejiga o sólo el tumor, si se identifica bien en las pruebas de imagen o por la descripción cistoscópica y/o biopsica, hasta una dosis de 60-64 Gy en 30-33 sesiones. El fraccionamiento utilizado suele ser 1,8-2 Gy por sesión (3). Con este régimen se consigue una tasa de respuestas completas del 61-63% y 31,7-37,2% de supervivencia a 5 años, con RT radical sólo. A partir de 5-6 semanas se produce la repoblación tumoral que obliga a subir la dosis 0,36 Gy/día, recomendándose regímenes acelerados. El mejor esquema en este caso es el de *boost* concomitante, irradiando la pelvis por la mañana y una segunda fracción por la tarde a la vejiga y/o tumor, con tasas de respuestas de 74 a 79% y supervivencia a 3 años de 46-61%, con aceptable toxicidad (4,5). Otros esquemas útiles son 50-55 Gy en 20 fracciones.

Para tratamiento paliativo es útil el esquema de 21 Gy en 3 fracciones en 7 días, o 35 Gy en 10 fracciones, 5 en semanas, con iguales resultados. No obstante el anterior esquema comentado de 40 Gy en 15 fracciones en 3 semanas o 50 Gy en 20 fracciones en 4 semanas son también esquemas paliativos óptimos (6). Para la irradiación pélvica se recomienda sólo incluir la pelvis menor (ganglios iliacos internos, externos, presacros y perivesicales, pudiéndose irradiar los iliacos comunes sólo si hay afectación de iliacos internos). Se debe incluir toda la circunferencia vesical y la enfermedad extravesical que pueda existir (3). Las recomendaciones son expandir el CTV descrito añadiendo un margen simétrico de 1,5 a 2 cm uniformemente alrededor de la vejiga o del tumor en las tres dimensiones (incluye ya el margen por *set-up* de posicionamiento, movilidad diaria, etc.). Se recomienda un margen de CTV a PTV de 15,9 mm posteroanterior, 13,6 mm derecha e izquierda, 29,8 mm en sentido superior (craneal) y 13,8 mm en sentido inferior (caudal) (3).

Braquiterapia en el tratamiento del cáncer invasivo

Indicación: carcinoma de células transicionales solitario, con un diámetro de hasta 5 cm, estadio T1G3 a T2b, invasión muscular pero no a través de la pared vesical (clasificación de la UICC TNM de 1997). Se debe realizar cistoscopia para estadiaje del tumor, tipo histológico, grado y profundidad de invasión, así como descartar mul-

tifocalidad. Se realizará un TAC para descartar afectación ganglionar. A veces es necesaria una RMN.

En el propio acto quirúrgico se implantan los catéteres (tubos plásticos) englobando el área del tumor macroscópico con un margen de 1,5-2 cm o si se realiza cistectomía parcial, el área del lecho quirúrgico y se abocan los tubos a través de la pared abdominal, sonando al paciente (suprapúbico o transuretral y una vez completado el tratamiento se extraen los tubos percutáneamente). Un esquema adecuado es administrar 32 Gy con HDR en 10 fracciones de 3,2 Gy, 2 fracciones al día con un intervalo de 6 horas, obteniendo un control local del 70-90% con control a 5 años equivalente al de las series quirúrgicas (3). Los resultados con cistectomía parcial más braquiterapia no mejoran a la braquiterapia sola y sí es más tóxica.

TRATAMIENTO CON RADIOTERAPIA/RADIOQUIMIOTERAPIA DEL CÁNCER VESICAL T1 DE ALTO RIESGO

El tratamiento estándar de estos tumores (Ta, T1 o Tis) oscila desde RTU aislada, hasta RTU seguida de instilaciones intravesicales con quimioterapia (QT) o con BCG en función de la invasión, multicentricidad y grado tumoral e incluso cistectomía (7). Pero este tratamiento no evita la progresión tumoral (2) al no afectar a los posibles focos que inundan el músculo (ocurre en el 20-30% de pacientes). El posible papel de la RT en estos tumores T1G3 lo ha evaluado el grupo alemán *Dutch South Eastern Bladder Cancer Group* que ha publicado su serie de 121 pacientes con cáncer T1G3 (8): 17 pacientes recibieron 50 Gy con excelentes resultados equivalentes o incluso algo mejores a los de la QT intravesical. También se han obtenido excelentes resultados con braquiterapia intravesical en tumores hasta 5 cm (9) (control local del 86% y supervivencia a 10 años del 76%). La serie más importante tratada con RTU radical + RT/RCT es la del grupo de la Universidad de Enlargen (10) con sólo un 15% de progresión a tumor invasivo a los 5 años, equivalente a las mejores series de QT-inmunoterapia intravesical. La supervivencia global a los 5 y 10 años era del 75 y 51% con más de 80% de pacientes conservando la vejiga. En otro estudio con 64 pacientes con estadio T1 G3, sometidos a RTU y posteriormente a un esquema combinado de radioquimioterapia, con una dosis media de radiación de 55,8 Gy (rango: 45-69,4) aplicada a la vejiga, y simultáneamente quimioterapia basada en cisplatino o carboplatino y 5-fluoracilo, se obtuvo respuesta completa patológica en 55 (90,2%) pacientes. El porcentaje de pacientes que progresaron fue del 14%, y la supervivencia global y supervivencia libre de progresión fue del 76 y 93%, respectivamente a 5 años (11).

QUIMIOTERAPIA ADYUVANTE Y NEOADYUVANTE

La justificación para el uso de QT adyuvante en el cáncer vesical es el no retrasar el tratamiento local radical, que es el principal, realizándose este de forma inme-

diata, tanto la cirugía como la RT, que es fundamental sobre todo en aquellos pacientes que no responden a QT o RQT. De esta forma, las micrometástasis son tratadas prontamente, cuando hay menos volumen de enfermedad, pero no obstante no está claro el beneficio respecto a tratar cuando progresa la enfermedad, por ello hay en marcha un ensayo multicéntrico, de QT adyuvante sólo en pacientes de muy alto riesgo, de la EORTC (*European Organization for Research and Treatment of Cancer*) junto con el SWOG (*South West Oncology Group*) y otros grupos internacionales, que van a reclutar hasta 1.300 pacientes sometidos a cistectomía recibiendo 4 ciclos de QT inmediatamente *versus* tratamiento en el momento de la recaída en pacientes pT3, pT4 o N+, siendo el mayor ensayo proyectado en este grupo de pacientes. La combinación gemcitabina-cisplatino ha reemplazado a MVAC como tratamiento estándar basado en un estudio randomizado que comparaba ambos regímenes, mostrando similar eficacia antitumoral (igual tasa de respuesta y supervivencia), pero la toxicidad con gemcitabina-cisplatino fue significativamente menor que con MVAC (12).

Recientemente se ha publicado un metanálisis que recoge los 6 ensayos randomizados realizados en este sentido (1 de ellos no publicado, el de Otto y cols.), con un total de 498 pacientes. La *hazard ratio* para supervivencia fue de 0,75 (95% CI: 0,60-0,96, $p = 0,019$), sugiriendo un 25% en la reducción del riesgo relativo de muerte para aquellos pacientes que se tratan con quimioterapia en comparación al brazo control. Independientemente de las limitaciones de este metanálisis, provee la mejor información del valor actual de la quimioterapia adyuvante en el cáncer de vejiga invasor (13). Los estudios en curso actualmente, como el EORTC-30994 y el USC p53, son de particular importancia, y si alcanzan el reclutamiento estimado de 2.000 pacientes, proporcionarán el poder necesario para concluir el efecto real de este tratamiento.

La eficacia de la quimioterapia neoadyuvante ha sido demostrada tanto por un estudio randomizado con gran número de pacientes, como por un metanálisis (14,15). En este metanálisis se analizaron 3.005 pacientes individuales de 11 ensayos randomizados, resultando en un beneficio significativo en supervivencia asociado con tratamiento neoadyuvante con quimioterapia basada en cisplatino (HR = 0,86, 95% CI: 0,77-0,95, $p = 0,003$). Este metanálisis provee la mayor evidencia en que basarse para el tratamiento del cáncer de vejiga invasor, y proporciona el racional para llevar a cabo protocolos de quimioterapia neoadyuvante como parte de protocolos de conservación, en un esfuerzo para disminuir la incidencia de metástasis a distancia y mejorar la supervivencia.

Los resultados de la Revisión Cochrane (16) acerca del valor de la cirugía *vs.* radioterapia, comparando RT sola seguido de cistectomía de rescate frente a RT preoperatoria + cirugía, no encuentran diferencias significativas, aunque sí una tendencia a favorecer la cirugía inmediata frente a la RT. No obstante el beneficio de RT preoperatoria aislada no se resolverá al ser hoy día el estándar la radioquimioterapia.

TRATAMIENTO CON RADIOQUIMIOTERAPIA

Las indicaciones de cistectomía radical (6) las podemos concretar en: a) tumores superficiales de alto riesgo (pT1,G3 y Cis); b) tumores papilares extensos G1, G2, que no pueden controlarse con tratamiento conservador; c) cistectomía de rescate después de tratamiento conservador radioterápico y/o radioquimioterápico; d) preferencia del paciente; y e) síntomas vesicales severos. Se considera contraindicación la enfermedad avanzada (T4b o enfermedad metastásica), contraindicación para la cirugía y rechazo del paciente a la cirugía.

Pacientes candidatos tanto a cirugía como a RT radical son aquellos T2-T4a, N0-1, M0.

Son malos candidatos a RT radical los pacientes con gran volumen de enfermedad o con tumor *in situ* sintomático.

Dados los buenos resultados con el tratamiento conservador multimodal, no se recomienda la RT preoperatoria.

La demostración de la posibilidad de conservación de la vejiga en ensayos fase III ya consolidados junto a la persistencia de morbilidad importante, a pesar de los avances técnicos, ligada a la cistectomía radical que conlleva además una menor calidad de vida, ha hecho que se imponga el tratamiento conservador en los casos seleccionados, mejorado actualmente, con la selección adecuada de pacientes, que aumenta las posibilidades de control local y el buen rescate de las recaídas del tratamiento conservador, que suele ser en forma de tumores invasivos superficiales mayormente.

Revisaremos el estado actual del tratamiento radioquimioterápico en estos tumores.

El objetivo del tratamiento es seleccionar qué pacientes deberán someterse a cistectomía y cuáles podrán ser tratados con conservación vesical mediante tratamiento multimodal y cuáles deberán ser tratados desde el inicio con tratamiento sistémico por el alto potencial metastásico. La preselección de los tumores se hace por cistoscopia y RTU máxima.

El 20-40% de los pacientes se presenta con tumor invasor o progresa tras tratamiento de un tumor superficial, siendo por ello importante el tratamiento radical quirúrgico, quimioterápico, radioterápico o una combinación de ambos. Recientemente se han publicado los resultados actualizados de los trabajos americanos y europeos que avalan el papel del tratamiento conservador del cáncer vesical y que comentaremos a continuación (17-19) (Tabla I). No obstante hay que valorar la posibilidad de efectos secundarios importantes (20).

Los resultados a largo plazo en supervivencia global y libre de progresión son similares después del tratamiento con gemcitabina + cisplatino que con MVAC. En una actualización del ensayo randomizado fase III (21), se observa una mediana de supervivencia libre de progresión (7,7 *vs.* 8,3 meses) con una tasa a los 5 años de 9,8 *vs.* 11,3%, así como de supervivencia global (13 *vs.* 15,3%), que son equivalentes, aunque con un perfil más favorable de toxicidad a favor de la combinación de gemcitabina + cisplatino. Por otro lado, los factores genéticos de sobreexpresión de p53 y p51 parecen rela-

cionarse aisladamente o en combinación, con una mejor respuesta a QT (22).

Los trabajos pioneros de Housset (Francia) (23) ya demostraron la factibilidad de este tratamiento, mostrando el 77% de respuestas completas (RC) en 120 pacientes tratados prospectivamente con radioquimioterapia usando 5-FU y cisplatino concomitante con RT en *split course* seguido por cistectomía o radioquimioterapia. Los pacientes con respuesta parcial eran sometidos a cistectomía y la supervivencia a 5 años fue del 63%. Las series modernas muestran unas tasas de supervivencia del 50-60% con preservación vesical en tres cuartos de los pacientes (17, 24-26).

El tratamiento combinado, propuesto por la Universidad de Erlangen (Tabla I) (18), consiste en RTU del tumor vesical, radioquimioterapia concurrente y tratamiento de cistectomía de rescate en tumores que no responden o recidivan (Fig. 1). La primera fase es la resección transuretral, cuyo objetivo es conseguir una R0, recomendándose rebiopsiar si no se consigue inicialmente o son pacientes extraclínicos. La segunda fase es el tratamiento de radioquimioterapia, que cumple 2 objetivos: por un lado radiosensibiliza las células aumentando el control local con RT y por otro lado, previene la posibilidad de cerca del 50% de aparición de metástasis en estos tumores y estadios, aumentando la supervivencia global. La RT consiste en administrar 50,4 Gy a la pelvis, seguido de una sobreimpresión al tumor hasta una

dosis de 54 Gy si RO o 59,6 después de R1 o R2. La QT se administra las semanas 1 y 5 desde el inicio de RT (carboplatino/cisplatino), aumentando la tasa de respuestas completas y la supervivencia respecto a las series de radioterapia aislada (18).

La tasa de remisiones completas pasa desde un 61% con RT aislada hasta un 66% con RT + carboplatino, 82% con cisplatino y 87% con 5-FU + cisplatino (18).

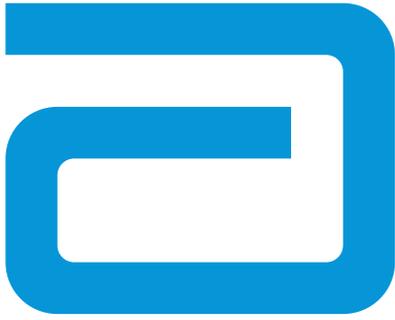
El estudio RTOG 99-06 evaluará el valor del tratamiento con paclitaxel y cisplatino concomitante con RT hiperfraccionada (2 sesiones al día) seguida de preservación selectiva vesical o cistectomía y QT adyuvante con gencitabina y platino. El tratamiento de rescate en pacientes no respondedores o ante recaída local es fundamental, evaluando la respuesta a las 4-6 semanas después de completar la radioquimioterapia mediante RTU.

Contrariamente, en el protocolo de Boston (17) y los promovidos por la RTOG, la respuesta se evalúa más precoz, a los 40 Gy de tratamiento de inducción y sólo los que obtienen respuesta completa son candidatos al tratamiento conservador, procediéndose entonces a la fase de tratamiento de consolidación administrando una dosis total al volumen vesical de 64 Gy. Los dos puntos de vista tienen sus ventajas e inconvenientes. La evaluación precoz pretende seleccionar prontamente los no respondedores y no comprometer las posibilidades de curación con cistectomía, pero tiene el inconveniente del *split course*. La evaluación tardía pretende aumentar las posibilidades

TABLA I

SERIES EUROPEAS DE TRATAMIENTO CONSERVADOR VESICAL (18)

Series	N	Estadio clínico	Tratamiento de inducción		Respuesta completa (%)	RT-QT consolidación para pacientes en RC	SG a 5 años (%)	SG a 5 años con vejiga (%)
			Tratamiento neoadyuvante	Radio-quimioterapia concurrente				
Sauer et al. (1990)	67	T1-4	TURBT	50,4 a 1,8 Gy/fracc + cisplatino	75	-	66 (3 años)	No aportada
DUNST ET AL. (1994)	79	T1-4	TURBT	50-59 A 1,8 GY/FRACC + cisplatino	No aportada	-	52	41
Housset et al. (1997)	120	T2-4	TURBT	24 a 3 Gy/fracc + cisplatino/5-FU	77	20 a 2,5 Gy/fracc + cisplatino/5-FU	63	-
Fellin et al. (1997)	56	T2-4	TURBT + 2 ciclos de MVC	40 a 1,8 Gy/fracc + cisplatino	50	24 a 2 Gy/fracc + cisplatino	55	41
Sauer et al. (1998)	333	T1-4	TURBT	50,4 a 1,8 Gy/fracc carboplatino/cisplatino	71	-	56	41
Cervek et al.	105	T2-4	TURBT + 2-4 ciclos de MCV	-	52	50 a 2 Gy/fracc	58 (4 años)	45 (4 años)
Zapatero et al. (2000)	40	T2-4	TURBT + 3 ciclos de MVC	-	70	60 a 2 Gy/fracc	84 (4 años)	82,6 (4 años)
Arias et al. (2000)	50	T2-4	TURBT + 2 ciclos	45 a 1,8 Gy/fracc + cisplatino	68	20 a 2 Gy/fracc	48	-
Rödel et al. (2002)	415	T1-4	TURBT	50,4-59 a 1,8 Gy/fracc carboplatino/cisplatino	72	-	50	42



Ayude a sus pacientes: evite que pierdan peso.

Hasta el 40% de las muertes por cáncer, están relacionadas con el estado nutricional y no con la enfermedad¹.

Un buen estado nutricional en el paciente con cáncer mejora la tolerancia al tratamiento y aumenta las posibilidades de supervivencia².



*EPA = ácido eicosapentaenoico, un ácido graso omega-3 derivado de aceite de pescado.

1. Díaz-Rubio García E, García Sáenz, J.A. El problema de la nutrición en oncología clínica. Arán Ediciones S.L., Madrid, 2005, 17-21.
2. Casado Cobo S, Colomer Bosch R. La nutrición como coadyuvante en el tratamiento oncológico. En: El problema de la nutrición en oncología clínica. Arán Ediciones S.L., Madrid, 2005, 69-80.
3. Fearon K, Meyenfeld M, Tisdale M et al. Effect of a protein and energy dense N-3 fatty acid enriched oral supplement on loss of weight and lean tissue in cancer cachexia: a randomised doubleblind trial. Gut 2003;52(10):1479-86.
4. Bauer J, Capra S. Nutrition intervention improves outcomes in patients with cancer cachexia receiving chemotherapy - a pilot study. Support Care Cancer (2005) 13: 270-274.
5. Read JA, et al. Impact of fish-oil supplement on nutritional parameters, inflammation and chemotherapy induced toxicity in colorectal cancer (CRC) patients receiving FOLFIRI - a pilot study. ASCO 2005, abstract 8423.
6. Weed H.G, et al. Impact of a protein and energy dense nutritional supplement containing eicosapentaenoic acid on weight-losing patients with head and neck cancer. ASCO 2005, abstract 8112.
7. Moses AWG, Slater C, Preston T, Barber MD and Fearon KCH. Reduced total energy expenditure and physical activity in cachectic patients with pancreatic cancer can be modulated by an energy and protein dense oral supplement enriched with n-3 fatty acids. British Journal of Cancer (2004) 90, 996 - 1002.

ProSure debería ser parte del tratamiento para sus pacientes. Con tan sólo 2 envases por día esta fórmula, rica en proteínas y en EPA*/DHA y antioxidantes, ha demostrado clínicamente que:

- Estimula la ganancia de peso^{3,4,5,6}.
- Mejora el apetito de los pacientes con cáncer^{3,4}.
- Mejora el nivel de actividad física e incrementa la calidad de vida^{3,4,7}.

Terapia nutricional para pacientes con cáncer.

Usted establece el tratamiento. Nosotros ayudamos a los pacientes a mantenerlo.



ProSure®

Terapia nutricional para pacientes con cáncer.



FICHA TÉCNICA: DENOMINACIÓN DEL MEDICAMENTO. SUTENT 12,5; 25 mg ó 50 mg cápsulas duras. **COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA.** Cada cápsula contiene malato de sunitinib, equivalente a 12,5 mg; 25 mg ó 50 mg de sunitinib, respectivamente. Excipiente(s): 80,0 mg; 39,663 mg ó 79,326 mg de manitol, respectivamente. Para la lista completa de excipientes, ver epígrafe *Lista de Excipientes*. **FORMA FARMACÉUTICA.** Cápsulas duras. SUTENT 12,5 mg: cápsulas de gelatina con tapa naranja y cuerpo naranja, con "Pfizer" impreso en tinta blanca en la tapa y "STN 12,5 mg" en el cuerpo, y que contienen gránulos de color amarillo a naranja. SUTENT 25 mg: Cápsulas de gelatina con tapa color caramelo y cuerpo naranja, con "Pfizer" impreso en tinta blanca en la tapa y "STN 25 mg" en el cuerpo, y que contienen gránulos de color amarillo a naranja. SUTENT 50 mg: Cápsulas de gelatina con tapa color caramelo y cuerpo color caramelo, con "Pfizer" impreso en tinta blanca en la tapa y "STN 50 mg" en el cuerpo, y que contienen gránulos de color amarillo a naranja. **DATOS CLÍNICOS. Indicaciones terapéuticas.** SUTENT está indicado para el tratamiento de tumores malignos no resecables y/o metastásicos del estroma gastrointestinal (GIST) después del fracaso al tratamiento con mesilato de imatinib debido a la resistencia o intolerancia. SUTENT está indicado para el tratamiento de cáncer de células renales avanzado y/o metastásico (CCRM) después del fracaso al tratamiento con interferón alfa o interleucina-2. La eficacia se basa en el tiempo hasta la progresión tumoral y el aumento de la supervivencia en GIST y en las tasas de respuesta objetiva para CCRM. **Posología y forma de administración.** El tratamiento debe ser iniciado por un médico con experiencia en el tratamiento del cáncer de células renales o de GIST. La dosis recomendada de SUTENT es una dosis de 50 mg por vía oral, una vez al día durante un periodo de 4 semanas consecutivas, seguido por un periodo de 2 semanas de descanso (régimen 4/2) para cumplir un ciclo completo de 6 semanas. Se pueden aplicar modificaciones de la dosis con variaciones de 12,5 mg en base a la seguridad y la tolerabilidad individual. La dosis diaria no debe exceder de 87,5 mg ni estar por debajo de 37,5 mg. La administración concomitante con inductores potentes del CYP3A4 como rifampicina, deben evitarse (ver epígrafes *Advertencias y precauciones especiales de empleo e Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción*). Si no es posible, puede que sea necesario aumentar las dosis de SUTENT con incrementos de 12,5 mg (hasta 87,5 mg al día) en base a la monitorización cuidadosa de la tolerabilidad. La administración concomitante de SUTENT con inhibidores potentes del CYP3A4, como el ketoconazol, deben evitarse. Si esto no es posible, puede que sea necesario reducir las dosis de SUTENT hasta un mínimo de 37,5 mg al día, basándose en una monitorización cuidadosa de la tolerabilidad. Se debe considerar la elección de un medicamento alternativo para administración concomitante que no tenga o que tenga un potencial mínimo para inducir o inhibir el CYP3A4. **Uso pediátrico:** No se ha establecido la seguridad ni la eficacia de SUTENT en pacientes pediátricos. No debe administrarse SUTENT en población pediátrica hasta que no haya más datos disponibles. **Uso en ancianos:** Aproximadamente un 25% de los sujetos en los estudios clínicos con SUTENT tenían 65 años de edad o más. No se observaron diferencias significativas en la seguridad ni en la eficacia entre los pacientes más jóvenes y los mayores. **Insuficiencia hepática:** No se han realizado estudios clínicos en pacientes con deterioro de la función hepática. **Insuficiencia renal:** No se han realizado estudios clínicos en pacientes con deterioro de la función renal. SUTENT puede tomarse con o sin alimentos. Si olvidó tomar una dosis no se le debe administrar al paciente una dosis adicional. El paciente debe tomar la dosis prescrita habitual el día siguiente. **Contraindicaciones.** Hipersensibilidad al malato de sunitinib o a cualquiera de los excipientes. **Advertencias y precauciones especiales de empleo.** La administración concomitante de inductores potentes del CYP3A4 como rifampicina, pueden reducir las concentraciones plasmáticas de sunitinib. Por tanto, debe evitarse la combinación con inductores. Si esto no es posible, puede que tenga que aumentarse la dosis de SUTENT (ver epígrafes *Posología y forma de administración e Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción*). La administración concomitante con inhibidores potentes del CYP3A4 como el ketoconazol puede aumentar las concentraciones plasmáticas de SUTENT. Se recomienda la elección de medicación concomitante alternativa con potencial de inhibición enzimática nulo o mínimo. Si esto no es posible, puede que sea necesario una reducción de la dosis de SUTENT (ver epígrafes *Posología y forma de administración e Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción*). **Piel y tejidos.** La decoloración de la piel, posiblemente debido al color del principio activo (amarillo) es un acontecimiento adverso frecuente relacionado con el tratamiento que ocurre en aproximadamente el 30% de los pacientes. Se debe advertir a los pacientes que la despigmentación del pelo o la piel también puede ocurrir durante el tratamiento con SUTENT. Otros efectos dermatológicos posibles pueden incluir la sequedad, engrosamiento o agrietamiento de la piel, ampollas o prurito ocasional en las palmas de las manos y las plantas de los pies. Se notificó dolor/irritación bucal en aproximadamente el 14% de los pacientes. Se notificó disgeusia (alteración del sentido del gusto) en aproximadamente el 28% de los pacientes. Los acontecimientos mencionados anteriormente no fueron acumulativos, fueron típicamente reversibles y en general, no motivaron la suspensión del tratamiento. **Acontecimientos gastrointestinales.** Los acontecimientos gastrointestinales relacionados con el tratamiento que se describieron más frecuentemente fueron náuseas, diarrea, estomatitis, dispepsia y vómitos. Los cuidados de apoyo para los acontecimientos adversos gastrointestinales que requieren un tratamiento pueden incluir medicación con medicamentos antieméticos o antiidiarreicos. **Hemorragia.** La hemorragia tumoral relacionada con el tratamiento ocurrió en aproximadamente el 2% de los pacientes con GIST. Estos acontecimientos pueden ocurrir de forma repentina, y en el caso de los tumores pulmonares, pueden presentarse como hemoptisis grave y amenazante para la vida o como hemorragia pulmonar. En dos pacientes que recibían SUTENT en un ensayo clínico de pacientes con cáncer no microcítico de pulmón (NSCLC) se produjo hemorragia pulmonar fatal. Ambos pacientes tenían histología celular escamosa. SUTENT no está aprobado para el uso en pacientes con NSCLC. La valoración rutinaria de este acontecimiento debe incluir recuentos sanguíneos completos y un reconocimiento físico. La epistaxis fue el acontecimiento adverso hemorrágico más frecuente relacionado con el tratamiento, habiendo sido notificado en aproximadamente la mitad de los pacientes con tumores sólidos que experimentaron acontecimientos hemorrágicos. Ninguno de estos acontecimientos fue grave. **Tracto gastrointestinal.** Raramente se han producido complicaciones gastrointestinales graves, algunas veces fatales, incluida perforación intestinal, en paciente con tumores intra-abdominales tratados con SUTENT. **Hipertensión.** Se notificó hipertensión relacionada con el tratamiento en aproximadamente el 16% de los pacientes con tumores sólidos. La dosis de SUTENT fue reducida o retrasada temporalmente en aproximadamente el 2,7% de esta población de pacientes. No se interrumpió el tratamiento con SUTENT en ninguno de estos pacientes. En el 4,7% de esta población de pacientes se produjo hipertensión severa (>200 mmHg sistólico o 110 mmHg diastólico). Se debe someter a los pacientes a seguimiento y control adecuado de la tensión arterial. Se recomienda la suspensión temporal en pacientes con hipertensión grave que no consiguieran ser controlados con intervención médica. Se puede reanudar el tratamiento una vez que la hipertensión esté controlada adecuadamente. **Hematología.** Se notificaron recuentos de neutrófilos absolutos disminuidos, de gravedad de grado 3 y 4, en el 13,1% y en el 0,9% de los pacientes, respectivamente. Se comunicaron recuentos disminuidos de plaquetas de gravedad de grado 3 y 4, en el 4% y en el 0,5% de los pacientes, respectivamente. Los acontecimientos mencionados no fueron acumulativos, fueron típicamente reversibles y en general, no motivaron la suspensión del tratamiento. Se deben realizar recuentos sanguíneos completos al principio de cada ciclo de tratamiento en los pacientes que reciben tratamiento con SUTENT. **Cardiovascular.** Se produjeron disminuciones en la fracción de eyección del ventrículo izquierdo de $\geq 20\%$ por debajo del límite inferior normal en aproximadamente el 2% de los pacientes con GIST tratados con SUTENT y en el 4% de los pacientes con CCRM y en el 2% de los pacientes tratados con placebo. No parece que estas disminuciones en la fracción de eyección del ventrículo izquierdo hayan sido progresivas y en muchas ocasiones mejoraron durante la continuación del tratamiento. Los acontecimientos adversos relacionados con el tratamiento de 'insuficiencia cardíaca', 'insuficiencia cardíaca congestiva' o 'insuficiencia ventricular izquierda' se notificaron en el 0,7% de los pacientes con tumores sólidos y en el 1% de los pacientes tratados con placebo. Todos los pacientes tenían GIST. La relación, si la hay, entre la inhibición del receptor de tirosina Kinasa (RTK) y la función cardíaca no está clara. Fueron excluidos de los estudios clínicos con SUTENT los pacientes que presentaban acontecimientos cardíacos dentro de los 12 meses previos a la administración de SUTENT, tales como infarto de miocardio (incluido angina grave/inestable), bypass arterial coronario/periférico, insuficiencia cardíaca congestiva sintomática (ICC), accidente cerebrovascular o ataque isquémico transitorio o embolismo pulmonar. Se desconoce si los pacientes con estas patologías concomitantes podrían tener mayor riesgo de desarrollar disfunción ventricular izquierda relacionada con el tratamiento. Se aconseja a los médicos que valoren el riesgo frente a los beneficios potenciales del medicamento. Debe monitorizarse estrechamente en estos pacientes los signos clínicos y síntomas del ICC mientras reciben SUTENT. Deben considerarse evaluaciones basales y periódicas de la fracción de eyección del ventrículo izquierdo mientras el paciente esté recibiendo SUTENT. En pacientes sin factores de riesgo cardíacos, debe considerarse una evaluación basal de la fracción de eyección. En presencia de manifestaciones clínicas de ICC, se recomienda la suspensión de SUTENT. La dosis de SUTENT debe interrumpirse y/o reducirse en pacientes sin evidencia clínica de ICC pero con una fracción de eyección <50% y >20% por debajo del nivel basal. **Prolongación del intervalo QT.** Se estudió la prolongación del intervalo QT en un ensayo en 24 pacientes, de edad comprendida entre 20-87 años, con tumores avanzados. Se ha observado que, a dos veces las concentraciones terapéuticas aproximadamente, SUTENT ha prolongado el intervalo QTcF (Corrección de Fredericia). No hubo ningún paciente con prolongación del intervalo QT/QTc mayor de grado 2 (CTCAE v3.0) y en ningún paciente se produjo arritmia cardíaca. La relevancia clínica de estos efectos observados no está clara y dependerán de los factores de riesgo y las susceptibilidades presentes en cada paciente individual. SUTENT debe utilizarse con precaución en pacientes con historia conocida de prolongación del intervalo QT, en pacientes que están en tratamiento con antiarrítmicos, o en pacientes con enfermedad cardíaca relevante preexistente, bradicardia o alteraciones electrofisiológicas. El tratamiento concomitante con inhibidores potentes del CYP3A4, que podrían incrementar las concentraciones plasmáticas de sunitinib, deben ser utilizados con precaución y ser reducida la dosis de SUTENT (ver epígrafe *Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción*). **Acontecimientos tromboembólicos venosos.** En cuatro pacientes (2% en los dos estudios de CCRM se notificaron acontecimientos tromboembólicos; dos pacientes con embolismo pulmonar (ambos grado 4) y dos pacientes con trombosis venosa profunda (TVP) (ambos grado 3). Se interrumpió la dosis en uno de estos casos. Siete pacientes (3% en el brazo de SUTENT y ninguno en el brazo placebo en el estudio pivotal de GIST experimentaron acontecimientos tromboembólicos venosos; cinco de los siete sufrieron TVP de grado 3 y dos fueron grado 1 ó 2. Cuatro de estos siete pacientes de GIST interrumpieron el tratamiento tras la primera observación de TVP. **Embolismo pulmonar.** Se notificó embolismo pulmonar relacionado con el tratamiento en aproximadamente el 1,1% de los pacientes con tumores sólidos que recibieron SUTENT. Ninguno de estos acontecimientos motivó la suspensión del tratamiento con SUTENT en ningún paciente. No obstante, en algunos casos se produjo una reducción de la dosis o un retraso temporal en el tratamiento. No hubo más casos de embolismo pulmonar en estos pacientes después de reanudar el tratamiento. **Hipotiroidismo.** Se notificó hipotiroidismo como acontecimiento adverso en 7 pacientes (4% a lo largo de los dos estudios de CCRM. Adicionalmente, se notificaron elevaciones de la TSH en 4 pacientes (2%). En total, en el 7% de la población con CCRM hubo evidencia clínica o analítica de hipotiroidismo emergente con el tratamiento. El hipotiroidismo adquirido emergente con el tratamiento se observó en 8 pacientes de GIST (4% en el brazo de SUTENT versus 1 (1%) en el brazo placebo. En los pacientes con síntomas sugerentes de hipotiroidismo se debe monitorizar la analítica de función tiroidea y ser tratados de acuerdo con los estándares de la práctica médica. **Función pancreática.** Se observaron aumentos en la actividad de la lipasa y la amilasa séricas en los pacientes con varios tumores sólidos que recibieron SUTENT. Los aumentos en la actividad de la lipasa fueron transitorios y en general, no se manifestaron con signos ni síntomas de pancreatitis en los sujetos con varios tumores sólidos. Se observó pancreatitis en el 0,4% de los pacientes con tumores sólidos. Si se presentaban síntomas de pancreatitis, los pacientes deberán tener el seguimiento médico adecuado. **Convulsiones.** En los estudios clínicos con SUTENT se han observado convulsiones en pacientes con evidencia radiológica de metástasis en el cerebro. Además, ha habido notificaciones de sujetos que presentan convulsiones y evidencia radiológica de síndrome de leucoencefalopatía reversible posterior (SLRP). Ninguno de estos sujetos tuvo un desenlace fatal del acontecimiento. Los pacientes con convulsiones y signos/síntomas compatible con SLRP, tales como hipertensión, dolor de cabeza, disminución de la alerta, función mental alterada, y pérdida visual, incluyendo ceguera cortical deben ser controlados recibiendo atención médica incluyendo el control de la hipertensión. Se recomienda la suspensión temporal de SUTENT; tras la resolución, el tratamiento puede ser reiniciado a criterio del facultativo. **Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción. Fármacos que pueden aumentar las concentraciones plasmáticas de sunitinib:** La administración concomitante del malato de sunitinib con el potente inhibidor de CYP3A4, ketoconazol, resultó en un aumento del 49% y del 51% en los valores de C_{max} y $AUC_{0-\infty}$ del complejo [sunitinib+metabolito principal], respectivamente, después de una única dosis del malato de sunitinib en voluntarios sanos. La administración de SUTENT con otros inhibidores de la familia del CYP3A4 (por ejemplo, ritonavir, itraconazol, eritromicina, claritromicina, zumo de pomelo) puede aumentar las concentraciones de sunitinib. Debe evitarse la combinación con otros inhibidores y debe considerarse la elección de una medicación concomitante alternativa que no tenga potencial o tenga un mínimo potencial para inhibir el CYP3A4. Si esto no es posible, puede que sea necesario reducir la dosis de SUTENT hasta un mínimo de 37,5 mg al día, basándose en la monitorización estrecha de la tolerabilidad (ver epígrafe *Posología y forma de administración*). **Fármacos que pueden reducir las concentraciones plasmáticas de sunitinib:** El uso concomitante de SUTENT con el inductor del CYP3A4, rifampicina, resultó en una disminución del 56% y del 78% en los valores de C_{max} y $AUC_{0-\infty}$ del complejo [sunitinib+metabolito principal], respectivamente, después de una única dosis en voluntarios sanos. La administración de SUTENT con inductores potentes de la familia de CYP3A4 (por ejemplo, dexametasona, fenitoína, carbamazepina, rifampicina, fenobarbital o *Hypericum perforatum* también conocido como la Hierba de San Juan) pueden reducir las concentraciones de sunitinib. Debe evitarse la combinación con inductores o considerarse la elección de una medicación concomitante alternativa que no tenga potencial o tenga un mínimo potencial de inducir al CYP3A4. Si esto no es posible, se puede necesitar un incremento de la dosis de SUTENT (hasta 75 mg al día), basándose en la monitorización estrecha de la tolerabilidad (ver epígrafe *Posología y forma de administración*). **Para mantener las concentraciones diana de sunitinib, debe considerarse la elección de medicaciones concomitantes con menor potencial de inducción enzimática (ver epígrafe *Posología y forma de administración*). Raramente se ha observado hemorragia en pacientes tratados con SUTENT (ver epígrafe *Advertencias y precauciones especiales de empleo*). En los pacientes que reciben tratamiento concomitante con anticoagulantes (por ejemplo warfarina, acenocumarol) pueden monitorizarse periódicamente el recuento sanguíneo completo (plaquetas), los factores de coagulación (PT/INR) y examen físico. **Embarazo y lactancia. Embarazo.** No hay estudios en mujeres embarazadas tratadas con SUTENT. Los estudios en animales han mostrado toxicidad reproductiva, incluyendo malformaciones fetales. SUTENT no debe utilizarse durante el embarazo ni en mujeres que no estén utilizando métodos anticonceptivos adecuados a menos que el beneficio potencial justifique el riesgo para el feto. Si se utiliza el medicamento durante el embarazo, o si la paciente se queda embarazada mientras recibe el medicamento, la paciente debe ser informada del daño potencial para el feto. Las mujeres en edad fértil deben ser advertidas de que deben evitar quedarse embarazadas mientras reciben tratamiento con SUTENT. En base a los hallazgos preclínicos, la fertilidad de varones y mujeres podría estar comprometida por el tratamiento con SUTENT. **Lactancia.** Sunitinib y/o sus metabolitos se excretan en la leche en ratas. Se desconoce si sunitinib o su metabolito activo primario se excreta en la leche humana. Puesto que los fármacos con frecuencia se excretan en la leche humana y debido al potencial de producir reacciones adversas graves en los niños lactantes, las mujeres no deben amamantar mientras toman SUTENT. **Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas.** No se han realizado estudios sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas. Se debe avisar a los pacientes de la posibilidad de que aparezcan mareos durante el tratamiento con SUTENT. **Reacciones adversas.** Los acontecimientos adversos graves más importantes relacionados con el tratamiento asociados al tratamiento con SUTENT en pacientes con tumores sólidos fueron embolismo pulmonar (1%), trombocitopenia (1%), hemorragia tumoral (0,9%), neutropenia febril (0,4%) e hipertensión (0,4%). Los acontecimientos adversos más frecuentes relacionados con el tratamiento (experimentados por al menos el 20% de los pacientes) de cualquier grado incluyeron: fatiga; trastornos gastrointestinales, como diarrea, náuseas, estomatitis, dispepsia y vómitos; decoloración de la piel, disgeusia y anorexia. La fatiga, hipertensión y neutropenia fueron los acontecimientos adversos de gravedad máxima de Grado 3 más frecuentes relacionados con el tratamiento, y el aumento de lipasa fue el acontecimiento adverso de gravedad máxima de Grado 4 más frecuente relacionado con el tratamiento en pacientes con tumores sólidos. Las reacciones adversas relacionadas con el tratamiento que se notificaron en >5% de los pacientes con tumores sólidos se listan a continuación, según la clasificación por órganos y sistemas, frecuencia y grado de gravedad. Las frecuencias se definen como: muy frecuente (>1/10), frecuente (>1/100 a <1/10), poco frecuente (>1/1.000 a <1/100), rara (>1/10.000 a 1/1.000), muy rara (<1/10.000). **Sobredosis.** No se han descrito casos de sobredosis aguda con SUTENT. No existe un antídoto específico para la sobredosis con SUTENT y el tratamiento de la misma deberá consistir en las medidas generales de apoyo. En caso necesario, la eliminación del fármaco no absorbido se puede conseguir por emesis o lavado gástrico. **DATOS FARMACÉUTICOS. Lista de excipientes.** Contenido de la cápsula: manitol, croscarmelosa de sodio,**

Tabla 1: Reacciones adversas en los estudios de GIST

Sistema Corporal	Frecuencia	Reacciones Adversas	Todos los Grados n(%)	Grado 3 n(%)	Grado 4 n(%)
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Muy frecuente	Anemia	33 (12.8%)	13 (5.1%)	1 (0.4%)
	Frecuente	Neutropenia	24 (9.3%)	15 (5.8%)	1 (0.4%)
	Frecuente	Trombocitopenia	23 (8.9%)	6 (2.3%)	1 (0.4%)
Trastornos endocrinos	Frecuente	Hipotiroidismo	15 (5.8%)	0 (0.0%)	1 (0.4%)
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Frecuente	Anorexia	44 (7.1%)	1 (0.4%)	0 (0.0%)
Trastornos del sistema nervioso	Muy frecuente	Disgeusia	48 (18.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	Muy frecuente	Dolor de cabeza	27 (10.5%)	2 (0.8%)	0 (0.0%)
Trastornos vasculares	Muy frecuente	Hipertensión	43 (16.7%)	18 (7.0%)	0 (0.0%)
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Frecuente	Epistaxis	17 (6.6%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Trastornos renales y urinarios	Frecuente	Cromaturia	13 (5.1%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Trastornos gastrointestinales	Muy frecuente	Diarrea	90 (35.0%)	13 (5.1%)	0 (0.0%)
	Muy frecuente	Náusea	69 (26.8%)	2 (0.8%)	0 (0.0%)
	Muy frecuente	Estomatitis	49 (19.1%)	2 (0.8%)	0 (0.0%)
	Muy frecuente	Vómitos	46 (17.9%)	1 (0.4%)	0 (0.0%)
	Muy frecuente	Dispepsia	32 (12.5%)	2 (0.8%)	0 (0.0%)
	Frecuente	Glosodinia	17 (6.6%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	Frecuente	Estreñimiento	13 (5.1%)	1 (0.4%)	0 (0.0%)
	Muy frecuente	Dolor abdominal*	30 (11.7%)	5 (1.9%)	1 (0.4%)
	Frecuente	Dolor bucal	16 (6.2%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	Frecuente	Flatulencia	15 (5.8%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	Frecuente	Sequedad de boca	15 (5.8%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	Frecuente	Enfermedad de reflujo gastro-esofágico	15 (5.8%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Muy frecuente	Decoloración de la piel	65 (25.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	Muy frecuente	Síndrome de eritrodismestesia palmo-plantar	55 (21.4%)	14 (5.4%)	0 (0.0%)
	Muy frecuente	Erupción***	39 (15.2%)	2 (0.8%)	0 (0.0%)
Trastornos musculoesqueléticos del tejido conjuntivo y de los huesos	Frecuente	Dolor en las extremidades	21 (8.2%)	1 (0.4%)	0 (0.0%)
	Frecuente	Artralgia	15 (5.8%)	2 (0.8%)	0 (0.0%)
	Frecuente	Mialgia	13 (5.1%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Muy frecuente	Fatiga/Astenia	135 (52.5%)	25 (9.7%)	0 (0.0%)
	Muy frecuente	Inflamación de las mucosas	30 (11.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	Frecuente	Edema**	21 (8.2%)	1 (0.4%)	0 (0.0%)
Exploraciones complementarias	Frecuente	Disminución de la hemoglobina	16 (6.2%)	2 (0.8%)	0 (0.0%)
	Frecuente	Creatina fosfoquinasa sanguínea elevada	14 (5.4%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	Frecuente	Disminución de la fracción de eyeción	13 (5.1%)	1 (0.4%)	0 (0.0%)
	Frecuente	Lipasa elevada	13 (5.1%)	5 (1.9%)	4 (1.6%)
	Frecuente	Disminución del recuento de plaquetas	13 (5.1%)	2 (0.8%)	1 (0.4%)
		Cualquier acontecimiento adverso	222 (86.4%)	88 (34.2%)	24 (9.3%)

Tabla 2: Reacciones adversas en los estudios de MRCC

Sistema Orgánico	Frecuencia	Reacciones Adversas	Todos los Grados n(%)	Grado 3 n(%)	Grado 4 n(%)
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Muy frecuente	Neutropenia	17 (10.1%)	8 (4.7%)	1 (0.6%)
	Frecuente	Anemia	16 (9.5%)	6 (3.6%)	0 (0.0%)
	Frecuente	Trombocitopenia	15 (8.9%)	5 (3.0%)	2 (1.2%)
	Frecuente	Leucopenia	14 (8.3%)	7 (4.1%)	0 (0.0%)
Trastornos oculares	Frecuente	Incremento del lacrimo	9 (5.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Muy frecuente	Anorexia	47 (27.8%)	1 (0.6%)	0 (0.0%)
	Frecuente	Deshidratación	12 (7.1%)	4 (2.4%)	0 (0.0%)
	Frecuente	Pérdida de apetito	11 (6.5%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Trastornos del sistema nervioso	Muy frecuente	Disgeusia	71 (42%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	Muy frecuente	Cefalea	25 (14.8%)	1 (0.6%)	0 (0.0%)
	Frecuente	Mareos	13 (7.7%)	2 (1.2%)	0 (0.0%)
	Frecuente	Parestesia	9 (5.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Trastornos vasculares	Muy frecuente	Hipertensión	28 (16.6%)	7 (4.1%)	0 (0.0%)
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Frecuente	Epistaxis	16 (9.5%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	Frecuente	Disnea	9 (5.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Trastornos gastrointestinales	Muy frecuente	Diarrea	83 (49.1%)	5 (3.0%)	0 (0.0%)
	Muy frecuente	Náuseas	84 (49.7%)	2 (1.2%)	0 (0.0%)
	Muy frecuente	Estomatitis	70 (41.4%)	6 (3.6%)	0 (0.0%)
	Muy frecuente	Dispepsia	69 (40.8%)	1 (0.6%)	0 (0.0%)
	Muy frecuente	Vómitos	52 (30.8%)	2 (1.2%)	0 (0.0%)
	Muy frecuente	Estreñimiento	34 (20.1%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	Muy frecuente	Glosodinia	25 (14.8%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	Muy frecuente	Dolor Abdominal*	17 (10.1%)	2 (1.2%)	0 (0.0%)
	Frecuente	Flatulencia	16 (9.5%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	Frecuente	Distensión abdominal	9 (5.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	Frecuente	Sequedad de boca	9 (5.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Muy frecuente	Decoloración de la piel	54 (32.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	Muy frecuente	Erupción**	46 (27.2%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	Muy frecuente	Cambios en la coloración del pelo	24 (14.2%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	Muy frecuente	Síndrome de eritrodismestesia palmo-plantar	21 (12.4%)	6 (3.6%)	0 (0.0%)
	Frecuente	Alopecia	13 (7.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	Frecuente	Dermatitis exfoliativa	10 (5.9%)	2 (1.2%)	0 (0.0%)
	Frecuente	Edema periorbital	9 (5.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Trastornos musculoesqueléticos del tejido conjuntivo y de los huesos	Muy frecuente	Piel seca	22 (13.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	Muy frecuente	Eritema	20 (11.8%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	Muy frecuente	Dolor en las extremidades	21 (12.4%)	1 (0.6%)	0 (0.0%)
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Muy frecuente	Mialgia	15 (8.9%)	1 (0.6%)	0 (0.0%)
	Muy frecuente	Fatiga/astenia	108 (63.9%)	19 (11.2%)	0 (0.0%)
Muy frecuente	Inflamación de las mucosas	30 (17.8%)	1 (0.6%)	0 (0.0%)	
Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos quirúrgicos	Muy frecuente	Ampollas	7 (11.1%)	2 (3.2%)	0 (0.0%)
Exploraciones complementarias	Muy frecuente	Lipasa elevada	17 (10.1%)	12 (7.1%)	3 (1.8%)
	Frecuente	Fracción de eyeción anormal	16 (9.5%)	1 (0.6%)	0 (0.0%)
	Frecuente	Amilasa sanguínea elevada	9 (5.3%)	6 (3.6%)	0 (0.0%)
	Frecuente	Pérdida de peso	11 (6.5%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	Frecuente	Disminución de glóbulos blancos	10 (5.9%)	3 (1.8%)	0 (0.0%)
	Frecuente	Disminución del recuento plaquetario	9 (5.3%)	3 (1.8%)	2 (1.2%)
		Cualquier acontecimiento adverso	166 (98.2%)	77 (45.6%)	14 (8.3%)

povidona y estearato de magnesio. Cubierta naranja de la cápsula: gelatina, óxido de hierro rojo (E172) y dióxido de titanio (E171). Cubierta caramelo de la cápsula: gelatina, dióxido de titanio (E171), óxido de hierro amarillo (E172), óxido de hierro rojo (E172) y óxido de hierro negro (E172). Tinta de impresión: Shellac, propilenglicol, hidróxido de sodio, povidona y dióxido de titanio (E171). **Incompatibilidades.** No aplicable. **Periodo de validez.** 2 años. **Precauciones especiales de conservación.** Este medicamento no requiere ninguna precaución especial de conservación. **Naturaleza y contenido del recipiente.** Frascos de polietileno de Alta Densidad (HDPE) con cierre de polipropileno, que contienen 30 cápsulas. **Instrucciones de uso y eliminación.** Ninguna especial. **TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN.** Pfizer Ltd, Ramsgate Road, Sandwich, Kent CT139NJ Reino Unido. **NUMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN.** EU/1/06/347/001-003. **FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN.** 19 de julio de 2006. **FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO.** Texto revisado en julio de 2006. **PRESENCIAS Y VPA (IVA):** SUTENT 12,5 mg, 30 cápsulas: 1.372,70 €; SUTENT 25 mg, 30 cápsulas: 2.698,70 €; SUTENT 50 mg, 30 cápsulas: 5.350,70 €. **CONDICIONES DE DISPENSACIÓN:** Con receta médica. Diagnóstico hospitalario. Aportación reducida. *Consulte la ficha técnica completa antes de prescribir. Para información adicional, por favor, contacte con el Centro de Información Médico-Farmacéutica de Pfizer en www.pfizer.es llamando al 900 354 321.*

Tabla 1:

* Se han combinado los siguientes términos: dolor abdominal, dolor abdominal alto y dolor abdominal bajo
 ** Se han combinado los siguientes términos: edema y edema periférico
 *** Se han combinado los siguientes términos: erupción, erupción eritematosa, erupción macular y erupción escamosa

Tabla 2:

* Se han combinado los siguientes términos: dolor abdominal, dolor abdominal alto y dolor abdominal bajo
 ** Se han combinado los siguientes términos: erupción, erupción eritematosa, erupción folicular, erupción generalizada, erupción papular y erupción prurítica



Por un mundo más sano™



Una vez al mes - para vivir a diario

DENOMINACIÓN DEL MEDICAMENTO. Faslodex 250 mg/5 ml solución inyectable. **COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA** Una jeringa precargada contiene 250 mg de fulvestrant en 5 ml de solución. Excipientes, ver "Lista de excipientes". **FORMA FARMACÉUTICA.** Solución inyectable. Líquido viscoso, transparente, de incoloro a amarillo. **DATOS CLÍNICOS. Indicaciones terapéuticas.** Faslodex está indicado para el tratamiento de mujeres postmenopáusicas con cáncer de mama localmente avanzado o metastásico y con receptor estrogénico positivo, cuya enfermedad ha recidivado durante o después del tratamiento adyuvante con antiestrógenos o bien cuya enfermedad ha progresado a un tratamiento antiestrogénico. **Posología y forma de administración. Mujeres adultas (incluyendo geriátricas):** La dosis recomendada es 250 mg a intervalos de 1 mes. **Niñas y adolescentes:** Faslodex no está recomendado para su uso en niñas ni adolescentes, dado que no se ha establecido la seguridad ni la eficacia en este grupo de edad. **Pacientes con alteración renal:** No se recomiendan ajustes de la dosis para las pacientes con alteración renal leve a moderada (aclaramiento de creatinina ≥ 30 ml/min). No se ha evaluado la seguridad ni la eficacia en pacientes con alteración renal grave (aclaramiento de creatinina < 30 ml/min) (ver "Advertencias y precauciones especiales de empleo"). **Pacientes con alteración hepática:** Utilizar Faslodex con precaución al tratar pacientes con alteración hepática leve a moderada. No se ha evaluado la seguridad ni la eficacia en pacientes con alteración hepática (ver "Contraindicaciones", "Advertencias y precauciones especiales de empleo" y consultar "Propiedades farmacocinéticas" en la Ficha Técnica). **Forma de administración:** Administrar lentamente por vía intramuscular en el glúteo. Para las instrucciones de administración detalladas, ver "Instrucciones de uso y manipulación y eliminación". **Contraindicaciones.** Faslodex está contraindicado en: pacientes con hipersensibilidad conocida al principio activo o a alguno de los excipientes; el embarazo y la lactancia (ver "Embarazo y lactancia"); alteración hepática grave. **Advertencias y precauciones especiales de empleo.** Emplear Faslodex con precaución en pacientes con alteración hepática leve a moderada (ver "Posología y forma de administración", "Contraindicaciones" y consultar "Propiedades farmacocinéticas" en la Ficha Técnica). Usar Faslodex con precaución en pacientes con alteración renal grave (aclaramiento de creatinina inferior a 30 ml/min) (ver "Propiedades farmacocinéticas" en la Ficha Técnica). Dada la vía de administración, utilizar Faslodex con precaución cuando se trate a pacientes con diátesis hemorrágica, trombocitopenia, o en tratamiento con anticoagulantes. En mujeres con cáncer de mama avanzado se observan frecuentemente accidentes tromboembólicos, como se ha demostrado en los ensayos clínicos (ver "Reacciones adversas"). Deberá considerarse este hecho cuando se prescriba Faslodex a pacientes en riesgo. No existen datos a largo plazo del efecto de fulvestrant sobre el hueso. Debido al mecanismo de acción de este fármaco, existe un riesgo potencial de osteoporosis. **Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción.** Un estudio clínico de interacción con midazolam demostró que fulvestrant no inhibe el CYP 3A4. Estudios clínicos de interacción con rifampicina (inductor del CYP 3A4) y ketoconazol (inhibidor del CYP 3A4) no han mostrado un cambio clínicamente importante en la eliminación de fulvestrant. Por consiguiente, no es necesario un ajuste de dosis en pacientes a las que se les ha prescrito de forma concomitante fulvestrant e inhibidores o inductores del CYP 3A4. **Embarazo y lactancia.** Faslodex está contraindicado en el embarazo (ver "Contraindicaciones"). Fulvestrant ha mostrado que atraviesa la placenta tras dosis únicas intramusculares en ratas y conejos hembra. Los estudios en animales han mostrado toxicidad reproductiva, incluyendo una mayor incidencia de anomalías y muertes fetales (ver "Datos preclínicos sobre seguridad" en la Ficha Técnica). Si se presenta un embarazo mientras se toma Faslodex, la paciente deberá ser informada de los posibles riesgos para el feto y del riesgo potencial de aborto espontáneo. Fulvestrant se excreta en la leche de las ratas lactantes. No se conoce si fulvestrant se excreta en la leche humana. Teniendo en cuenta las potenciales reacciones adversas graves debidas a fulvestrant en los lactantes, la lactancia está contraindicada (ver "Contraindicaciones"). **Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas.** La influencia de Faslodex sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es nula o insignificante. No obstante, se ha comunicado astenia durante el tratamiento con Faslodex; por consiguiente, las pacientes que experimenten este síntoma cuando conduzcan o utilicen maquinaria deberán proceder con precaución. **Reacciones adversas.** Aproximadamente el 47% de las pacientes experimentó reacciones adversas en el programa de ensayos clínicos; sin embargo, sólo el 0,9% de ellas interrumpió la terapia por una reacción adversa. Las reacciones adversas comunicadas con más frecuencia son sofocos, náuseas y reacciones en el lugar de la inyección. Las reacciones adversas se resumen a continuación en la tabla adjunta. **Sobredosis.** No existe experiencia de sobredosis en humanos. Los estudios en animales sugieren que no se pusieron de manifiesto, con las dosis más altas de fulvestrant, efectos distintos de los relacionados directa o indirectamente con la actividad antiestrogénica. En caso de sobredosis, tratar sintomáticamente. **DATOS FARMACÉUTICOS. Lista de excipientes.** Etanol 96 %. Alcohol bencílico. Benzoato de bencilo. Aceite de ricino. **Incompatibilidades.** En ausencia de estudios de compatibilidad, este medicamento no debe mezclarse con otros. **Periodo de validez.** 4 años. **Precauciones especiales de conservación.** Conservar entre 2 °C - 8 °C (en nevera). Conservar en el envase original para preservarlo de la luz. **Naturaleza y contenido del recipiente.** Una jeringa precargada de vidrio neutro transparente (Tipo 1) de 5 ml con émbolo de poliestireno. La jeringa tiene un contenido nominal de 5 ml de solución y está equipada con un cierre a prueba de manipulación. Se proporciona además una aguja con sistema de seguridad (SafetyGlide™) para su conexión al cuerpo de la jeringa. **Instrucciones de uso y manipulación y eliminación.** Para una administración correcta seguir las instrucciones incluidas en la Ficha Técnica del envase. **TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN.** AstraZeneca UK Limited. Alderley Park. Macclesfield. Cheshire. SK10 4TG. Reino Unido. **NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN.** EU/1/03/269/001. **FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN.** 10 Marzo 2004. **REGIMEN DE PRESCRIPCIÓN Y DISPENSACIÓN.** Con receta médica. **CONDICIONES DE LA PRESTACIÓN DEL SISTEMA NACIONAL DE SALUD.** Con aportación reducida (cíbero). **PRESENTACIÓN Y PRECIOS.** Envase con una jeringa precargada con 250 mg de fulvestrant en 5 ml de solución. PVP 436,90 €; PVPiva 454,38 €. Faslodex es una marca registrada propiedad del Grupo de Compañías AstraZeneca. SafetyGlide es una marca registrada propiedad de Becton Dickinson and Company. **Para mayor información, consultar la Ficha Técnica completa y/o dirigirse a AstraZeneca Farmacéutica Spain, S.A., Tfno: 900 200 444. 18.Marzo.2005 (II-Var. SmPC/C&P) / 17.Feb.2005 (SmPC)**

Sistema corporal /frecuencia	Muy frecuentes (>1/10)	Frecuentes (>1/100, <1/10)	Poco frecuentes (>1/1.000, <1/100)
Cardiovascular	• Sofocos		
Gastrointestinal		• Alteraciones gastrointestinales incluyendo náuseas, vómitos, diarrea y anorexia	
Hepatobiliar		• Enzimas hepáticas elevadas, la gran mayoría <2 x LSRR (límite superior del rango de referencia)	
Reproductor y mama			• Hemorragia vaginal • Moniliasis vaginal • Leucorrea
Piel		• Erupción	• Reacciones de hipersensibilidad, incluyendo angioedema y urticaria
Urogenital		• Infecciones del tracto urinario	
Vascular		• Tromboembolismo venoso	
Sistema corporal total		• Reacciones en el lugar de la inyección, incluyendo dolor e inflamación transitorios en el 7% de las pacientes (1% de las inyecciones) cuando se administra como una inyección única de 5 ml. • Cefalea • Astenia • Dolor de espalda	

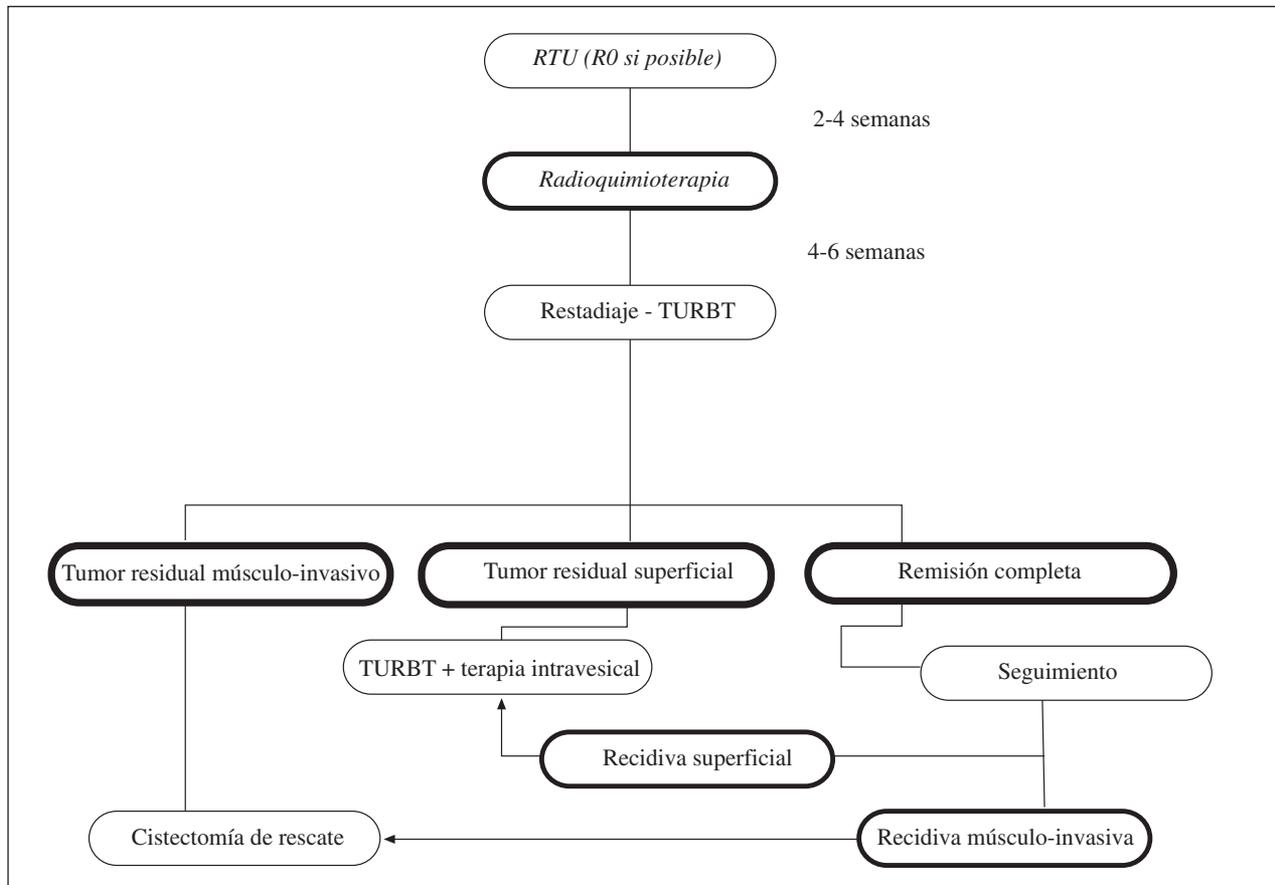


Fig. 1. Tratamiento combinado de preservación de vejiga (18).

de conservar la vejiga, al haber algunos pacientes respondedores “lentos” que si evalúan tardíamente podrían conservar la vejiga. No obstante, ambas aproximaciones parecen ser igual de efectivas en cuanto a conservación vesical y supervivencia a largo plazo. De los pacientes sometidos a RTU + RT/RQT alrededor del 20-30% se presentan con tumor residual en la reevaluación y adicionalmente otro 20-30% de pacientes en RC desarrollarán un tumor *de novo* o enfermedad recidivante en la vejiga conservada. No obstante, la mitad de tumores *de novo* o recidivantes son de tipo superficial (Ta/Tis/T1), que podrán controlarse con un tratamiento conservador quirúrgico solo o combinado con QT intravesical o inmunoterapia (27).

En la serie de Erlangen (18) el 20% (83 de 415) de los pacientes se sometieron a cistectomía de rescate por tumor invasivo residual o en la recaída. Las secuelas y toxicidad del tratamiento combinado son enteritis y cistouretritis aguda durante la fase de radioquimioterapia (con dosis habituales de 60 Gy en vejiga completa y 64 en volumen parcial) a 1,8 Gy sesión, que tiene una toxicidad tardía aceptable. Suele quedar una vejiga funcionante con mínimas molestias en tres cuartas partes de los pacientes, así como una mejor función sexual en hombres, corroborado en las series americanas y europeas.

En cuanto a la comparación con las series quirúrgicas, si no tenemos en cuenta que en las series de tratamiento conservador no se incluían tumores superficiales

ni se excluían pacientes no aptos para cirugía, en grupos comparables la supervivencia es equivalente, 74 y 75% respectivamente en tumores T1 y 47 y 45% en tumores músculo-invasores.

El grupo del MGH (Shipley) (28), trató a 190 pacientes con cáncer estadio T2-T4a, entre los años 1986-1997, con cisplatino concurrente con RT, sometiendo al 53% de los pacientes a RTU completa antes del tratamiento de inducción. La media de supervivencia tanto global como causa específica actuarial a los 5 y 10 años, para el grupo completo es del 54 y 36% y del 63 y 59%. A los 10 años, la supervivencia causa específica fue del 66% en estadios T2 y del 52% en T3-T4a. De los 121 pacientes con RC al inicio, el 60% no tenía evidencia de recaída después de 7,1 años. De los 32 pacientes con recaída como tumor superficial, 10 requirieron cistectomía y 18 se trataron exitosamente con cirugía conservadora. Así, de los 121 pacientes en RC, un 75% están libres de tumor con vejiga conservada.

Ante estos resultados, en EE.UU., Shipley (17,28) y el grupo de la RTOG (29) han desarrollado un algoritmo de tratamiento conservador vesical que incluye:

—RTU del máximo tumor posible al inicio (semanas 1-3).

—RT y QT concurrente (semanas 4-7), reevaluación biopsica con resultado de:

- Tumor residual en el lecho tumoral, o tumor T1, o mayor en un otra área vesical: se procede a cistectomía

de rescate (semana 9) seguido de QT adyuvante y seguimiento periódico cistoscópico.

- R0 o tumor superficial (Ta o Tis) en un nuevo sitio: se realiza tratamiento conservador con RT y QT concomitante (semanas 8 y 9) repitiendo la biopsia y RTU a la semana 17:

- Presenta RC, se procede a QT adyuvante y seguimiento periódico cistoscópico.

- Tumor superficial persistente: QT intravesical o cistectomía radical seguido de QT adyuvante y seguimiento periódico cistoscópico.

- Enfermedad residual músculo invasiva: cistectomía radical + QT adyuvante.

Los criterios para incluir en tratamiento conservador son (17): estudio histopatológico con invasión de la capa muscular propia vesical, ausencia de hidronefrosis, función renal adecuada, hemograma compatible con cifras normales, posibilidad de ser sometido a cistectomía y ausencia de adenopatías sospechosas en estudios de imagen TAC o RMN, realizando biopsia cuando fuese necesario. La RT consiste en administrar 40 Gy a la pelvis menor, incluyendo los ganglios iliacos internos y externos en el volumen, con fracciones de 1,8 Gy, 5 sesiones en semana y posterior reducción del volumen al tumor primario hasta una dosis de 20-25 Gy en 10-15 sesiones. Sólo realiza sobreimpresión de un volumen parcial vesical si se puede determinar adecuadamente este por el mapa biópsico y/o descripción cistoscópica o por las pruebas de imagen (TAC y/o RMN).

Los estudios de la RTOG (29) realizados en los últimos 15 años han sido publicado su actualización recientemente, protocolos RTOG 88-02 y RTOG 89-03 usando QT con esquema CMV (cisplatino, metotrexato y vinblastina), administrados de forma neoadyuvante tras RTU, seguidos por RT y QT concurrente con cisplatino (Tabla

II). En el ensayo RTOG 89-03 se aleatorizó a los pacientes a recibir QT con esquema CMV vs. no QT, antes de la RQT, no mostrando beneficio de la neoadyuvancia (48 y 49% supervivencia) ni en la supervivencia global ni en el control local (61% RC si CMV frente a 55%). Los factores predictivos moleculares p51 y p53 no resultaron predictores pero sí la expresión de HER-2 (Tabla III).

Los resultados del metanálisis (48), recientemente publicado, concluyen que la QT neoadyuvante con esquemas basados en platino, mejora la supervivencia cuando se administra antes de la cirugía o la RT, con una mejoría del 13% de reducción del riesgo de muerte y 5% de beneficio absoluto en la supervivencia global. Su beneficio parece desprenderse de la reducción en la aparición de metástasis (si se compara con los estudios de la EORTC). Por ello puede ser beneficioso combinar QT neoadyuvante con RQT concomitante.

Como conclusiones considerar que el tratamiento conservador de vejiga, multimodal, incluyendo una RTU máxima (todo el tumor visible), es una opción segura para estos pacientes bien seleccionados en función de la respuesta inicial al tratamiento combinado, con resultados a 10 años en la supervivencia global y libre de recidiva semejantes a los de las series quirúrgicas, aunque un tercio de ellos requerirán cistectomía de rescate.

CÁNCER DE PRÓSTATA

El cáncer de próstata se ha colocado en tercer lugar en España en los últimos años, como causa de muerte en hombres, por detrás de los tumores de pulmón y de los colorrectales (1), con su mayor impacto, el 90% de los casos, en el subgrupo de 65 años pero ocasionando la muerte a una edad superior a los 75. En el año 2000 se

TABLA II
ESTUDIOS DE PROTOCOLO DE CONSERVACIÓN VESICAL ESTADIO T2-4 CONSISTENTES EN QUIMIOTERAPIA NEOADYUVANTE SEGUIDA DE QUIMIORRADIOTERAPIA

Autor	Régimen	Pacientes (pts)	RC (%)	Supv 5 a (%)	Pts con vejiga conservada 5 a (%)
Arias (30)	RTU → MVAC → RT + Cddp	50	68	65	54
Tester (31)	CMV → RT + Cddp	91	75	62 (4 a)	44 (4 a)
Kachnic (32)	RTU → CMV → RT + Cddp	106	52	52	43
Felling (33)	CMV → RT + Cddp	56	50	59	41
Shipley (34)	RTU → CMV → RT + Cdd	61	60	49	36
	vs. RTU → RT + Cddp	62	56	48	40
Kaufman (35)	RTU → CMV → RT + Cddp	53		58	45
Cervek (36)	RTU → CMV → RT + Cddp	105	52	58	45
Tirindelli (37)	RTU → CMV → RT + Cddp + 5-FU	42	84	57	47
Einstein (38)	RTU → CMV → RT + Cddp	27	56	18	

RTU: resección endoscópica transuretral; Cddp: cisplatino; RT: radioterapia; MVAC: metotrexato, vinblastina, adriamicina, ciclofosfamida; CMV: cisplatino, metotrexato, vinblastina; RC: respuesta completa histológica; Supv: supervivencia global.

TABLA III
ESTUDIOS DE PROTOCOLO DE CONSERVACIÓN VESICAL ESTADIO T2-4 CONSISTENTES EN QUIMIORRADIOTERAPIA CONCOMITANTE

Autor	Régimen	Pacientes (pts)	RC (%)	Supv 5 a (%)	Pts con vejiga conservada 5 a (%)
Rodel (25)	RTU	126	61	40	38
	RTU → RT + CDP	145	82	62	47
	RTU → RT + carboplatino	95	66	45	41
	RTU → RT + Cddp + 5-FU	49	87	65	54
Kaufman (39)	RTU → RT + Cddp + 5-FU	34	67	83 (3 a)	66 (3 a)
Tester (31)	RT + Cddp	42	67	64 (3 a)	
Housset (40)	RTU → RT + Cddp + 5-FU	54	74	59 (3 a)	62 (3 a)
Zietman (41)	RTU → RT + Cddp + 5-FU	18	78	83 (3 a)	78 (3 a)
Tirindelli (37)	RTU → RT + Cddp + 5-FU	72	90	58,5	76
Hussain (42)	RTU → RT + MMC + 5-FU	41	71	39	
Orsatti (43)	RTU → RT + Cddp + 5-FU	76	81	42 (6 a)	47 (4 a)
Shibley (44)	RTU → RT + Cddp	190		63	73
Chauvet (45)	RTU → RT + Cddp	109	70	42	47,6
Chen (46)	RTU → RT + Cddp + 5-FU + Lv	23	89	69	65
Hagan (47)	RTU → RT + Cddp → CMV adyuvante	52	74	NA	NA

RTU: resección endoscópica transuretral; Cddp: cisplatino; 5-FU: 5-fluoracilo; Lv: leucovorín; MMC: mitomicina; CMV: cisplatino, metotrexato, vinblastina; RT: radioterapia; RC: respuesta completa histológica; Supv: supervivencia global.

produjeron en España 5.448 defunciones por este tumor, correspondiendo a una tasa estandarizada, por edad, de 22,9 defunciones por 100.000 habitantes. En España, la tasa ajustada de incidencia estimada para 1998 es de 45 casos por 100.000 habitantes, que respecto a la media de la Unión Europea, supone una tasa de incidencia y mortalidad que se encuentran entre las más bajas junto a Italia y Grecia. La supervivencia relativa a los 5 años estimada para España es de un 65%, similar a la europea (66%) (1) (Tabla IV).

La justificación para el tratamiento hormonal con deprivación andrónica en el cáncer de próstata se basa en su capacidad de promover cambios involutivos en las células neoplásicas y reducir el volumen prostático. Además parece mostrar un beneficio en el control local y administrado en curso largo pueden impactar en la supervivencia global (49).

No centraremos en describir las modalidades y técnica del tratamiento radioterápico del cáncer de próstata por escapar a los objetivos de esta revisión.

Analizaremos el papel del tratamiento hormonal junto con RT en el cáncer de próstata localizado y avanzado y posteriormente comentaremos los estudios y tendencias futuras en los iniciados actualmente.

TRATAMIENTO CON BLOQUEO HORMONAL EN EL CÁNCER DE PRÓSTATA LOCALIZADO, PRECOZ

D'Amico y cols. (50) publican un estudio retrospectivo de tratamiento con radioterapia conformada 3D

(70-72,4 Gy) con o sin 6 meses de bloqueo androgénico total, que se iniciaba 2 meses antes de la irradiación en cáncer de próstata localizado, encontrando beneficio en la supervivencia libre de recaída bioquímica, medida con el PSA a 5 años, en el grupo de riesgo intermedio (T2b o Gleason 7 o PSA 10,1-20 ng/mL) del 88% frente al 62% si RT aislada ($p = 0,003$). En el grupo de riesgo alto (T2c o Gleason 8-10 o PSA > 20 ng/mL) fue del 68 y 43% respectivamente ($p = 0,02$). No la hubo en el grupo de pacientes de bajo riesgo (T1c-2a, Gleason < 6, y PSA < 10), con supervivencia del 92 y 84% respectivamente ($p = 0,13$).

Los resultados de este estudio fueron la base del ensayo de D'Amico (51) que aleatorizó a 206 pacientes a recibir RT sobre próstata y vesículas seminales hasta 70 Gy con o sin bloqueo androgénico completo (goserlina/leuprolida y flutamida) que se iniciaba 2 meses de comenzar la RT. No se usaron campos pélvicos e incluía pacientes T1b-T2b con PSA entre 10,1 y 40 ng/ml o con valor de Gleason de 7.

Se admitían pacientes de bajo riesgo si en RMN mostraban enfermedad T3. Se excluyeron pacientes con tumor T3 palpable o ganglios positivos en las pruebas de imagen. Con un seguimiento medio de 4,5 años ya mostró un beneficio a favor del tratamiento combinado (supervivencia libre de tratamiento de rescate de 82 vs. 57%, $p = 0,002$; mortalidad cáncer específica del 0 vs. 5%, $p = 0,02$ y supervivencia global del 88 vs. 78%, $p = 0,04$). Así, este ensayo sentó las bases del tratamiento hormonal en curso corto (6 meses) y menor de 2 años en algunos pacientes de riesgo alto, lo cual es importante a

TABLA IV

ENSAYOS CLÍNICOS CON HORMONOTERAPIA Y RADIOTERAPIA. TUMORES T2 VOLUMINOSOS, T3-T4 (49)

Ensayo	Criterios	Brazos	Fallo local (%)	Metástasis a distancia (%)	Supervivencia libre de recidiva bioquímica (%)	Supervivencia libre de enfermedad (%)	Supervivencia global (%)
RTOG 85-31	T3 (15%) o T1-2, N+ o T3 y margen + o VS +	RT (fallo HT) vs. RT + HTA indefinida	10 años 38 vs. 23 (p < 0,0001)	10 años 39 vs. 24 (p < 0,0001)	10 años 9 vs. 31 (p < 0,0001)	10 años 23 vs. 37 (p < 0,0001)	10 años 39 vs. 49 (p < 0,002)
EORTC 22863	T3-4 (89%) o T1-2	RT vs. RT + CAHT 3 años	5 años 16,4 vs. 1,7 (p < 0,0001)	5 años 29,2 vs. 9,8 (p < 0,0001)	5 años 45 vs. 76 (p < 0,0001)	5 años 40 vs. 74 (p < 0,0001)	5 años 62 vs. 78 (p < 0,0002)
RTOG 86-10	Bulky T2b, T3-4, N+ permitido	RT vs. RT + NHT (TAB) 3,7 meses	8 años 42 vs. 30 (p = 0,016)	8 años 45 vs. 34 (p = 0,04)	8 años 3 vs. 16 (p < 0,0001)	8 años 69 vs. 77 (p = 0,05)	8 años 44 vs. 53 (p = 0,10)
RTOG 92-02	T2c-4/PSA < 150, N+ permitido	RT + NHT (TAB) 4 meses vs. RT + NHT + AHT x 28 meses	5 años 12,3 vs. 6,4 (p = 0,0001)	5 años 17 vs. 11,5 (p = 0,0035)	5 años 45,5 vs. 72 (p < 0,0001)	5 años 28,1 vs. 46,4 (p < 0,0001)	5 años 78,5 vs. 80 (p = 0,73)
RTOG 94-13	T2c-4/Gleason ≥ 6, o riesgo > 15% de N+	RT pelvis + NHT vs. RT pelvis + AHT vs. RT próstata + NHT vs. RT próstata + AHT	4 años 9,1 RT pelvis vs. 8 RT próstata (p = 0,78)	4 años 8,2 RT pelvis vs. 6,6 RT próstata (p = 0,54)	4 años 69,7 vs. 63,3 vs. 57,2 vs. 63,5 (p = 0,048)	4 años 59,6 vs. 48,9 vs. 44,3 vs. 49,8 (p = 0,008)	4 años 84,7 vs. 84,3 (p = 0,94)

Ensayos clínicos aleatorizados con hormonoterapia y radioterapia para T2 *bulky* y T3-4.

NHT: hormonoterapia neoadyuvante; AHT: hormonoterapia adyuvante; CAHT: hormonoterapia concurrente-adyuvante; TAB: bloqueo androgénico total.

la hora de balancear las toxicidades del tratamiento hormonal a largo plazo sobre la densidad ósea y masa corporal, anemia y aumento de riesgo de fracturas, sopesando riesgos-beneficio. Por otro lado, el beneficio del tratamiento hormonal de curso corto puede deberse al bloqueo de testosterona que se continúa hasta meses después de haber suprimido el tratamiento.

Ensayos actualmente en desarrollo

Tienden a integrar el tratamiento combinado en estadios más precoces y a disminuir la toxicidad. El ensayo RTOG 99-10 (49) ha reclutado a 1.579 pacientes hasta mayo de 2004, a los que randomiza a recibir entre 8 y 28 semanas de tratamiento con bloqueo hormonal neoadyuvante y concurrente. La RT se administra a la próstata con margen hasta 70,2 Gy y en casos seleccionados pelvis y/o vesículas seminales.

El ensayo de la RTOG 94-08 (49) estudia el beneficio de 4 meses de bloqueo hormonal completo 2 meses antes y 2 meses coincidentes con la RT (70,2 Gy) vs. RT sólo, en pacientes de riesgo bajo e intermedio. Son estadios clínicos T1b-2b y PSA ≤ 20 ng/ml. El ensayo se cerró en abril de 2000 habiendo reclutado 2.028 pacientes (valor medio de PSA 8 ng/ml y Gleason ≤ 7).

El estudio canadiense (49), con bicalutamida en monoterapia a dosis de 150 mg, administrado de forma neoadyuvante y concurrente en pacientes de riesgo

intermedio, espera obtener beneficio en los pacientes en cuanto a calidad de vida y la libido, aunque con mayor perfil de toxicidad respecto a la posibilidad de desarrollo de ginecomastia, toxicidad hepática y diarrea. Otros de los efectos descritos es un incremento de muertes de causa cardiológica. No obstante no está claro si igual duración de bloqueo con antiandrógeno tiene la misma eficacia que con análogos.

TRATAMIENTO CON BLOQUEO HORMONAL EN EL CÁNCER DE PRÓSTATA LOCALMENTE AVANZADO O TUMORES T2 VOLUMINOSOS

El primer ensayo del RTOG (*Radiation Therapy Oncology Group*), el RTOG 85-31 (52) se realizó en la era pre-PSA, aleatorizando pacientes con tumor palpable T3, o T1-2 pero con ganglios pélvicos/paraaórticos o tumores pT3 tras prostatectomía (margen positivo o afectación de vesículas seminales), a recibir radioterapia radical (44-46 Gy a la pelvis e incluso algunos pacientes a paraaórticos + *boost* a la próstata de 20-25 Gy) o lo anterior con terapia hormonal adyuvante con goserlina. La RT postoperatoria se administraba al lecho prostático solo, hasta una dosis de 60-65 Gy. La goserlina se administraba desde la última semana de la RT y se continuaba indefinidamente o hasta progresión. Se permitía administrar tratamiento hormonal de rescate, en el grupo de RT radical, en el momento de recaída clínica.

Los resultados actualizados de este ensayo (53) han mostrado la persistencia del beneficio del tratamiento hormonal adyuvante en todos los objetivos planteados, incluyendo la supervivencia global, a los 7,6 años. Se demostró en pacientes con valor de Gleason 7. En realidad el ensayo comparaba tratamiento hormonal inmediato frente a diferido cuando la recaída (más bien que contra no tratamiento hormonal), de ahí la importancia de sus resultados.

El ensayo de la EORTC (*European Organization for Research on Treatment of Cancer*), EORTC 22,863, dirigido por el Dr. Bolla (54), aleatorizó a 415 pacientes con tumores T3 o T4, o T1 o T2 con grado tumoral III (WHO) todos con ganglios negativos, a recibir RT sólo (pelvis hasta 50 Gy/2Gy sesión, más sobreimpresión prostática hasta 70 Gy), o con bloqueo hormonal con goselerina que se iniciaba el primer día de la irradiación continuando hasta 3 años. Recibían también acetato de ciproterona durante 1 mes, iniciándolo una semana antes de la goselerina. El estudio mostró, con un seguimiento mediano de 45 meses corroborado en la actualización a los 66 meses, un beneficio en el control local, la supervivencia libre de recaída bioquímica y la supervivencia global. Se demostró así el beneficio de asociar tratamiento hormonal concurrente y prolongado a la administración de RT. Aparentemente son mejores resultados que los del ensayo de la RTOG 85-31, pero en este los pacientes tenían un estadio más avanzado, con incluso N1.

Para estudiar el beneficio del tratamiento hormonal neoadyuvante y concurrente se diseñó el ensayo RTOG 86-10 (55) que randomizó a 456 pacientes con tumores bulky T2 o T3 o T4 (incluso N + pélvicos) a recibir RT sólo o bloqueo hormonal neoadyuvante 2 meses antes de iniciar la RT (goselerina más flutamida) y concurrente con la RT hasta un total de 16 semanas. Los campos de RT eran los descritos en el ensayo RTOG 85-31. La actualización de los resultados con un seguimiento mediano de 6,7 años muestra beneficio del tratamiento combinado a los 8 años en control local, metástasis a distancia, supervivencia libre de recaída, control bioquímico y supervivencia causa-específica, pero sólo se observaba en pacientes con valor de Gleason 2-6, no mostrando beneficio en los pacientes Gleason 7.

Faltaba determinar la duración óptima del tratamiento hormonal, el momento adecuado de introducir este, respecto a la RT y los volúmenes de irradiación adecuados en el tratamiento combinado.

Para ello se plantearon varios estudios. El ensayo RTOG 92-02 (56) se diseñó para estudiar la duración óptima del tratamiento hormonal aleatorizando 1.554 pacientes con tumores T2 c-4, PSA menor a 150 ng/ml a recibir tratamiento hormonal (goselerina + flutemida) 4 meses en total iniciando el bloqueo

Dos meses antes de recibir la RT (46 Gy a la pelvis seguido por *boost* a la próstata hasta 65-70 Gy) o el mismo tratamiento continuándolo hasta un total de 24 meses. Con un seguimiento mediano de 5,8 años se demostró beneficio del tratamiento combinado con bloqueo largo, en la supervivencia libre de recaída bioquímica y control local, pero no en la supervivencia global. En el análisis

por subgrupos, que no era el objeto del estudio, se evidenció beneficio en la supervivencia global (81 vs. 70,7%, $p = 0,044$) y causa específica (93,4 vs. 82%, $p = 0,0078$) en los pacientes Gleason 8-10.

Otro ensayo, el RTOG 94-13 (57), dirigido por Roach, estudió el impacto del tiempo de introducir el bloqueo hormonal y los volúmenes de RT utilizados. Incluyó pacientes T2c-4, con Gleason 6, o cualquier estadio si el riesgo de afectación ganglionar estimado, era mayor del 15% (fórmula de Roach) (58). Se randomizaban a recibir RT pélvica (50,4 Gy) y sobreimpresión prostática de 19,8 Gy frente a RT en campo limitado a próstata + vesículas seminales hasta 70,2 Gy. Además se randomizaban (diseño 2 x 2) a recibir 4 meses de bloqueo hormonal completo, bien desde 2 meses antes de iniciar la RT o inmediatamente al finalizar esta. Con una mediana de seguimiento de 59,5 meses, había una ventaja pequeña a favor de la RT pélvica en la supervivencia libre de progresión a 4 años frente a volumen limitado (54,2 vs. 47%, $p = 0,022$). No se detectaron otras diferencias. El grupo que mejor evolucionó fue el que recibió tratamiento hormonal neoadyuvante y concurrente junto a campos pélvicos (Tabla V).

La hormonoterapia reduce el volumen por un 30-35% en los 2-3 primeros meses principalmente (siendo mayor el bloqueo con análogos solo) por ello el riesgo de la neoadyuvancia es aumentar la toxicidad de la RT al disminuir el volumen prostático y exponer mayor volumen de órganos de riesgo al ir disminuyendo el volumen durante las semanas de irradiación, además del peligro de infratratarse la posible enfermedad microscópica en el área de límites iniciales de la próstata (quedando infradosificada esa área, sobre todo en próstatas muy voluminosas inicialmente) (59), como ha ocurrido en los estudios de neoadyuvancia a la cirugía que ha demostrado disminución de los márgenes afectos pero no beneficio en el intervalo libre de recaída (¿nidios celulares fuera de los límites quirúrgicos?). Por ello se necesita nuevos ensayos que determinen el papel del bloqueo hormonal en pacientes de riesgo más favorable y/o con escalada de dosis de RT.

Las recomendaciones actuales de hormonoterapia en el MD Anderson (49) son 6 meses de hormonoterapia, comenzando 2 meses antes con tratamiento neoadyuvante a la RT, en el riesgo intermedio, T2b o Gleason 7 o PSA 10,1-20 ng/ml; y tratamiento hormonal largo, precedido de 2 meses de neoadyuvancia, hasta 28 meses en T3 o alto riesgo (Gleason 8-10 o PSA > 20). Si bajo riesgo no recibe hormonas salvo si el tamaño prostático es excesivo para poder mejorar la dosimetría.

Por otro lado, los estudios con escalada de dosis de Zelefsky (60) demuestran que aumenta la supervivencia libre de recaída bioquímica con dosis entre 76 y 81 Gy (control en 43 y 67% en el subgrupo de pacientes desfavorables con alto riesgo) sin tratamiento hormonal.

Finalmente describiremos, a modo conclusión, las recomendaciones respecto al tratamiento radioterápico de la *Guía del cáncer de próstata de la Asociación Europea de Urología* (61), que es una alternativa igual de efectiva que la prostatectomía radical:

—Tumores estadio T1c-T2c N0 M0, RT radical con o sin IMRT, a dosis de al menos 70-72 Gy, inde-

TABLA V
ESTUDIOS ALEATORIZADOS NO FINALIZADOS CON HORMOTERAPIA Y RADIOTERAPIA (49)

Ensayo	Criterios	Brazos del tratamiento	Comentarios
RTOG 99-10	T1b-4/Gleason 2-6 y PSA 10-100 Gleason 7 y PSA < 20 T1b-1c/ Gleason 8-10 y PSA < 20	NHT (TAB) x 8 semanas NHT x 28 semanas seguido de RT	Reclutamiento finalizado 1.579
RTOG 94-08	T1b-2b, PSA ≤ 20	NHT (TAB) x 4 meses + RT RT exclusiva	Reclutamiento finalizado 2.028
Ensayo canadiense bicalutamida	T1-2a, Gleason 7 con PSA < 20 o Gleason < 7 con PSA 10-20 T2b, Gleason ≤ 7, PSA ≤ 20	Bicalutamida 150 mg NHT/CHT + RT RT exclusiva	Reclutamiento abierto Objetivo: 360
EORTC-22991	T1b-c, PSA > 10; Gleason 7-10 T2aNO, PSA < 50	3D CRT o IMRT RT + CAHT x 6 meses	Reclutamiento abierto Objetivo: 800
NCIC PR3	T3-4, T2, PSA > 40 T2, PSA > 20, Gleason 8-10	HT exclusiva HT+ RT	Reclutamiento abierto Objetivo: 1.200
RTOG 96-01 (postoperatorio)	pT3N0 o pT2N0 con márgenes + pT2N0 con biopsia + de fosa/anastomosis PSA postoperatorio 0,2-4,0	RT exclusiva 64,8 Gy RT + 150 mg Bicalutamida x 2 años	Reclutamiento finalizado 840

NHT: hormonoterapia neoadyuvante; AHT: hormonoterapia adyuvante; CHT: hormonoterapia concurrente; CAHT: hormonoterapia concurrente y adyuvante; TAB: bloqueo androgénico total.

pendientemente de la edad. Los pacientes con riesgo intermedio se benefician de programa de escalada de dosis (> 72 Gy) (nivel de evidencia 2). Además en pacientes con grupo de riesgo alto, se benefician de administrar bloqueo hormonal neoadyuvante y concomitante con la RT (nivel de evidencia 2a).

—Pacientes con estadio T1c-T2a, Gleason < 7 (o 3 + 4), PSA < 10 y volumen prostático ≤ 50, sin RTU previa y buen índice de IPSS, son óptimos para braquiterapia con implante prostático intersticial transperineal permanente (nivel de evidencia 2b).

—RT inmediata postoperatoria después de prostatectomía radical en pacientes con tumor pT3N0M0, prolongando la supervivencia libre de progresión bioquímica o clínica (nivel de evidencia 2a). Si diferido, administrar antes de que el PSA alcance valores superiores a 1,5 ng/ml (nivel de evidencia 3).

—En tumores avanzados, aumenta la supervivencia al asociar bloqueo hormonal neoadyuvante, concomitante y adyuvante hasta un total de 2-3 años junto a la RT (nivel de evidencia 1). En el subgrupo de pacientes con tumor T2c-T3 N0-x M0 con valor de Gleason de 2-6, se recomienda bloqueo hormonal en curso corto antes y durante la RT (6 meses en total) (nivel de evidencia 1b).

CORRESPONDENCIA:
Ismael Herruzo Cabrera
Servicio de Oncología Radioterápica
Hospital Universitario Carlos Haya
Avda. Carlos Haya, s/n
29010 Málaga
e-mail: ismael.herruzo.sspa@juntadeandalucia.es

BIBLIOGRAFÍA

- Grupo de trabajo que desarrolló el proyecto Área de Epidemiología Ambiental y Cáncer Centro Nacional de Epidemiología Instituto de Salud Carlos III. La situación del cáncer en España. Madrid: Ministerio de Sanidad y Consumo Centro de Publicaciones; 2005. p. 83-4.
- Gwynn ES, Clark PE. Bladder cancer current opinion in oncology. *Oncology* 2006; 18: 277-83.
- McBain CA, Logue JP. Radiation therapy for muscle-invasive bladder cancer: Treatment planning and delivery in the 21st Century. *Semin Radiat Oncol* 2005; 15: 42-8.
- Pos FJ, van Tienhoven G, Hulshof MCCM, et al. Concomitant boost radiotherapy for muscle-invasive bladder cancer. *Radiat Oncol* 2003; 68: 75-80.
- Hagan MP, Winter KA, Kaufman DS, et al. RTOG 97-06: Initial report of a phase I-II trial of selective bladder conservation using TURBT, twice-daily accelerated irradiation sensitised with cisplatin, and adjuvant MCV combination chemotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2003; 57: 665-72.

6. Management of transitional cell carcinoma of the bladder. A national clinical guideline. Scottish Intercollegiate Guidelines Network. December 2005. Available at: www.sign.ac.uk
7. Freemann JA, Esrig D, Stein JP. Radical cystectomy for high risk superficial bladder cancer in the era of ortotopic urinary reconstruction. *Cancer* 2001; 76: 833-9.
8. Mulders PF, Hoekstra WJ, Heybrock RP. Prognosis and treatment of T1G3 bladder tumours. A prognostic factor analysis of 121 patients. Dutch South Eastern Bladder Cancer Study Group. *Eur J Cancer* 2001; 30: 914-7.
9. Van der Werf-Messing B, Hop WJC. Carcinoma of the urinary bladder (T1N0M0) treated either by radium implant or transurethral resection only. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2001; 7: 299-303.
10. Rödel C, Dunst J, Grabenbauer GG. Radiotherapy is an effective treatment for high-risk T1-bladder cancer. *Strahlenther Onkol* 2001; 177: 82-8.
11. Akcetin Z, Todorov J, Tuzel E, et al. Radiochemotherapy after transurethral resection is an effective treatment method in T1G3 bladder cancer. *Anticancer Res* 2005; 25: 1623-8.
12. Von der Maase H, Hansen SW, Roberts JT, et al. Gemcitabine and cisplatin versus methotrexate, vinblastine, doxorubicin, and cisplatin in advanced or metastatic bladder cancer: Results of a large, randomized, multinational, multicenter, phase III study. *J Clin Oncol* 2000; 17: 3068-77.
13. Advanced Bladder Cancer (ABC) Meta-analysis Collaboration. Adjuvant chemotherapy in invasive bladder cancer: A systematic review and meta-analysis of individual patient data. *European Urology* 2005; 48: 189-201.
14. Grossman HB, Natale RB, Tangen CM, et al. Neoadjuvant chemotherapy plus cystectomy compared with cystectomy alone for locally advanced bladder cancer. *N Engl J Med* 2003; 349: 859-66.
15. Advanced bladder cancer (ABC) meta-analysis collaboration. Neoadjuvant chemotherapy in invasive bladder cancer: A systematic review and meta-analysis. *Lancet* 2003; 361: 1927-34.
16. Shelley MD, Barber J, Mason MD. Surgery versus radiotherapy for muscle invasive bladder cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2001, CD002079.
17. Shipley WU, Zietman AL, Kaufman DS, et al. Selective bladder preservation by trimodality therapy for patients with muscularis propria-invasive bladder cancer and who are cystectomy candidates: The Massachusetts General Hospital and Radiation Therapy Oncology Group experiences. *Semin Radiat Oncol* 2005; 15: 36-41.
18. Rodel C, Weiss C, Sauer R. Organ preservation by combined modality treatment in bladder cancer: The European perspective. *Semin Radiat Oncol* 2005; 15: 28-35.
19. Sumiyoshi Y. Chemoradiotherapy as a bladder-preservation approach for muscle-invasive bladder cancer: Current status and perspectives. *Int J Clin Oncol* 2004; 9: 484-90.
20. Lodde M, Palermo S, Comploj E, et al. Four years experience in bladder preserving management for muscle invasive bladder cancer. *Eur Urol* 2005; 47: 773-8; discussion 778-9.
21. Von der Maase H, Sengelov L, Roberts JT, et al. Long-term survival results of a randomized trial comparing gemcitabine plus cisplatin, with methotrexate, vinblastine, doxorubicin, plus cisplatin in patients with bladder cancer. *J Clin Oncol* 2005; 23: 4602-8.
22. del Muro XG, Condom E, Vignes F, et al. p53 and p21 expression levels predict organ preservation and survival in invasive bladder cancer treated with a combined-modality approach. *Cancer* 2004; 100: 1859-67.
23. Housset M, Moulard C, Chretien Y. Combined radiation and chemotherapy for invasive transitional-cell carcinoma of the bladder: A prospective study. *J Clin Oncol* 1993; 11: 2150-7.
24. Sauer R, Dunst J, Altendorf-Hofmann A. Radiotherapy with and without cisplatin in bladder cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1990; 19: 687-91.
25. Rödel C, Grabenbauer GG, Kühn R. Combined-modality treatment and selective organ preservation in invasive bladder cancer: Long-term results. *J Clin Oncol* 2002; 20: 3061-71.
26. Dunst J, Sauer R, Schrott KM. Organ-sparing treatment of advanced bladder cancer: A 10-year experience. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1994; 30: 261-6.
27. Zietman AL, Grocela J, Zehr E. Selective bladder preservation using transurethral resection, chemotherapy, and radiation: Management and consequences of Ta, T1, and T1S recurrences within the retained bladder. *Urology* 2001; 58: 380-5.
28. Shipley WU, Kaufman DS, Zehr E, et al. Selective bladder preservation by combined modality protocol treatment: Long-term outcomes of 190 patients with invasive bladder cancer. *Urology* 2002; 60: 62-8.
29. Shipley WU, Kaufman DS, Tester WJ, et al. An overview of bladder cancer trials in the Radiation Therapy Oncology Group (RTOG). *Cancer* 2003; 97 (Supl.): 2115-9.
30. Arias F, Domínguez MA, Martínez E, et al. Chemoradiotherapy for muscle invading bladder carcinoma. Final report of a single institutional organ-sparing program. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000; 47: 373-8.
31. Tester W, Caplan R, Heaney J, et al. Neoadjuvant combined modality program with selective organ preservation for invasive bladder cancer: Results of Radiation Therapy Oncology Group phase II trial 8802. *J Clin Oncol* 1996; 14: 119-26.
32. Kachnic LA, Kaufman DS, Heney NM, et al. Bladder preservation by combined modality therapy for invasive bladder cancer. *J Clin Oncol* 1997; 15: 1022-9.
33. Fellin G, Graffer U, Bolner A, et al. Combined chemotherapy and radiation with selective organ preservation for muscle-invasive bladder carcinoma. A single-institution phase II study. *Br J Urol* 1997; 80: 44-9.
34. Shipley WU, Winter KA, Kaufman DS. Phase III trial of neoadjuvant chemotherapy in patients with invasive bladder cancer treated with selective bladder preservation by combined radiation therapy and chemotherapy: Initial results of Radiation Therapy Oncology Group 89-03. *J Clin Oncol* 1998; 16: 3576-83.
35. Kaufman DS, Shipley WU, Griffin PP, et al. Selective bladder preservation by combination treatment of invasive bladder cancer. *N Engl J Med* 1993; 329: 1377-82.
36. Cervek J, Cufer T, Zakotrik B, et al. Invasive bladder cancer: Our experience with bladder sparing approach. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1998; 41: 273-8.
37. Tirindelli D, Arcangeli G, Cruciani E, et al. Conservative treatment of invasive bladder carcinoma by transurethral resection, protracted intravenous infusion chemotherapy, and hyperfractionated radiotherapy. *Cancer* 2004; 101: 2540-8.
38. Einstein AB, Wolf M, Halliday KR, et al. Combination transurethral resection, systemic chemotherapy, and pelvis radiotherapy for invasive (T2-T4) bladder cancer unsuitable for cystectomy: A phase I/II Southwestern Oncology Group Study. *Urology* 1996; 47: 652-7.
39. Kaufman DS, Winter KA, Shipley WU, et al. The initial results in muscle-invasive bladder cancer of RTOG 95-06: Phase I/II trial 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: 471-6.
40. Housset M, Maulard C, Chretien Y, et al. Combined radiation and chemotherapy for invasive transitional-cell carcinoma of the bladder: A prospective study. *J Clin Oncol* 1993; 11: 2150-7.
41. Zietman A, Shipley WU, Kaufman DS, et al. Phase I/II trial of transurethral surgery followed by selective bladder preservation in operable patients with muscle invading bladder cancer. *J Urol* 1998; 160: 1673-7.
42. Housain SA, Stocken DA, Peake DR, et al. Long-term results of a phase II study of synchronous chemoradiotherapy in advanced muscle invasive bladder cancer. *Br J Cancer* 2004; 90: 2106-11.
43. Orsatti M. Alternating chemoradiotherapy in bladder cancer. A conservative approach. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1993; 27: 218-23.
44. Shipley WU, Kaufman DS, Zehr E, et al. Selective bladder preservation by combined modality protocol treatment: Long-term outcomes of 190 patients with invasive bladder cancer. *Urology* 2002; 60: 62-8.
45. Chauvet B, Berrer Y, Felix-Faure C, et al. Concurrent cisplatin and radiotherapy for patients with muscle invasive bladder cancer who are not candidates for radical cystectomy. *J Urol* 1996; 156: 1258-62.

46. Chen WC, Lian CC, Chuang CK, et al. Concurrent cisplatin, 5-fluoracil, leucovorin and radiotherapy for invasive bladder cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2003; 56: 726-33.
47. Hagan MP, Winter KA, Kaufman DS, et al. RTOG 97-06: Initial report of a phase I-II trial of selective bladder conservation using TURBT, twice-daily accelerated irradiation sensitized with cisplatin, and adjuvant MCV combination chemotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2003; 57: 665-72.
48. Vale C, Advanced Bladder Cancer (ABC) Meta-analysis Collaboration. Neoadjuvant chemotherapy in invasive bladder cancer: A systematic review and meta-analysis. *Lancet* 2003; 361 (9373): 1927-34.
49. Lee AK. Radiation therapy combined with hormone therapy for prostate cancer. *Semin Radiat Oncol* 2006; 16: 20-8.
50. D'Amico AV, Schultz D, Loffredo M, et al. Biochemical outcome following external beam radiation therapy with or without androgen suppression therapy for clinically localized prostate cancer. *JAMA* 2000; 284: 1280-3.
51. D'Amico AV, Manola J, Loffredo M, et al. 6-month androgen suppression plus radiation therapy vs. radiation therapy alone for patients with clinically localized prostate cancer: A randomized controlled trial. *JAMA* 2004; 292: 821-7.
52. Pilepich MV, Caplan R, Byhardt RW, et al. Phase III trial of androgen suppression using goserelin in unfavorable-prognosis carcinoma of the prostate treated with definitive radiotherapy: Report of Radiation Therapy Oncology Group Protocol 85-31. *J Clin Oncol* 1997; 15: 1013-21.
53. Pilepich MV, Winter K, Lawton CA, et al. Androgen suppression adjuvant to definitive radiotherapy in prostate carcinoma-long-term results of phase III RTOG 85-31. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005; 61: 1285-90.
54. Bolla M, Collette L, Blank L, et al. Long-term results with immediate androgen suppression and external irradiation in patients with locally advanced prostate cancer (an EORTC study): A phase III randomised trial. *Lancet* 2002; 360: 103-6.
55. Pilepich MV, Winter K, John MJ, et al. Phase III radiation therapy oncology group (RTOG) trial 86-10 of androgen deprivation adjuvant to definitive radiotherapy in locally advanced carcinoma of the prostate. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2001; 50: 1243-52.
56. Hanks GE, Pajak TF, Porter A, et al. Phase III trial of long-term adjuvant androgen deprivation after neoadjuvant hormonal cyoreduction and radiotherapy in locally advanced carcinoma of the prostate: The Radiation Therapy Oncology Group Protocol 92-02. *J Clin Oncol* 2003; 21: 3972-8.
57. Roach M 3rd, DeSilvio M, Lawton C, et al. Phase III trial comparing whole-pelvic versus prostate-only radiotherapy and neoadjuvant versus adjuvant combined androgen suppression: Radiation Therapy Oncology Group 9413. *J Clin Oncol* 2003; 21: 1904-11.
58. Roach M, Márquez C, Yuo H, Narayan P, Coleman L, Nseyo UO, et al. Predicting the risk of lymph node involvement using the pre-treatment prostate specific antigen and Gleason score in men with clinically localized prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1993; 28: 33-7.
59. Lee AK, Melancon A, Cheung R, et al. Under-dosing of potential microscopic prostate cancer with IMRT after neoadjuvant hormonal therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2004; 60: S449.
60. Zelefsky MJ, Fuks Z, Hunt M, et al. High dose radiation delivered by intensity modulated conformal radiotherapy improves the outcome of localized prostate cancer. *J Urol* 2001; 166: 876-81.
61. Aus G, Aabbou C, Bolla M, Heidenreich A, Van Poppel H, Schmid HP, et al. European Association of Urology. Guidelines on prostate cancer. Marzo 2005.

Tratamiento de los astrocitomas de alto grado: papel de la radioquimioterapia

P. ALCÁNTARA CARRIÓ, P. PÉREZ SEGURA¹, I. IBÁÑEZ DE CÁCERES², J. A. CORONA, M. DE LAS HERAS

Servicios de Oncología Radioterápica y ¹Oncología Médica. Hospital Clínico San Carlos. ²Dpto. Biología Molecular y Celular del Cáncer. Instituto de Investigaciones Biomédicas "Alberto Sols". CSIC/UAM. Madrid

RESUMEN

Los astrocitomas de alto grado son tumores altamente agresivos con mortalidad cercana al 100% sin que las nuevas combinaciones terapéuticas hayan logrado modificar de manera sustancial su historia natural. El tratamiento estándar en la actualidad consiste en la resección quirúrgica máxima posible sin comprometer la función neurológica, seguida de radioterapia sobre un volumen parcial y quimioterapia con temozolamida.

El creciente conocimiento de la biología molecular de estos tumores está favoreciendo la aparición de líneas de investigación que incorporan nuevos fármacos y estrategias para intentar modificar el mal pronóstico de los pacientes que padecen estos tumores. Una de las principales líneas de investigación preclínica y clínica son las terapias biológicas dirigidas, fundamentalmente los inhibidores del EGFR.

PALABRAS CLAVE: Glioblastoma. Quimioterapia/radioterapia/cirugía. Astrocitoma.

ABSTRACT

High grade gliomas are highly aggressive tumors with a mortality rate close to 100%. Unfortunately, current available treatments do not provide any significant change in the natural history of this disease. Standard treatment consists in maximal excision when possible, followed by radiation treatment and chemotherapy (temozolamide). Increasing knowledge of the biology is allowing target therapies as EGFR inhibitors enter preclinical and clinical evaluation.

KEY WORDS: Glioblastoma. Drug therapy/radiotherapy/surgery. Astrocytoma.

INTRODUCCIÓN

Los astrocitomas de alto grado (glioblastomas multiformes y astrocitomas anaplásicos) son los tumores cerebrales primarios más frecuentes en el adulto, y los más agresivos. Constituyen aproximadamente el 45-50% de los tumores de origen intracraneal y el 2-3% de la mortalidad por cáncer.

Los glioblastomas multiformes (GBM, grado IV de la OMS) son neoplasias neuroectodérmicas malignas del sistema nervioso central. La actual clasificación de la OMS los considera como la forma neoplásica de peor pronóstico en el grupo de tumores astrocitarios. La mediana de supervivencia para los pacientes con GBM

es aproximadamente de 12 meses, y 3 años para los pacientes con astrocitomas anaplásicos (AA, grado III de la OMS). Se presentan habitualmente en adultos y en los hemisferios cerebrales a nivel subcortical, si bien se han descrito otras localizaciones y la presencia en niños y adolescentes.

En función de su forma de presentación, se han diferenciado dos entidades clínicas diferentes de GBM que parecen desarrollarse mediante rutas genéticas distintas y que conllevan implicaciones pronósticas distintas:

—Los GBM primarios o de novo, más agresivos y de pésimo pronóstico. Se presentan en pacientes de mayor edad (mediana de edad de 55 años) sin lesiones previas, y se caracterizan por la presentación de amplificación/sobre-

expresión de EGFR, deleciones de p16 o sobreexpresión de MDM2, y mutaciones del gen supresor PTEN (que se ha relacionado con peor pronóstico, ya que codifica una proteína responsable de la angiogénesis, migración e invasión, siendo objeto de estudio de nuevas dianas terapéuticas).

—*Los GBM secundarios*, desarrollados mediante progresión tumoral a partir de astrocitomas de bajo grado (grado II de la OMS). Se presentan en pacientes más jóvenes (mediana de edad 45 años), encontrándose en las pruebas de imagen y en los cortes histológicos zonas de bajo grado, junto con las de alto grado. Contienen mutaciones del gen supresor p53 (responsable del ciclo celular, reparaciones de ADN e inducción de apoptosis) como característica genética preponderante aunque no conclusiva (1-7).

En cuanto a los hallazgos anatomopatológicos, el GBM se caracteriza según la clasificación de la OMS por la proliferación de células gliales con elevado número de mitosis, alto grado de atipia, presencia de necrosis en empalizada y proliferación endotelial; esta última es suficiente por sí misma para realizar el diagnóstico. Además histológicamente se caracteriza, como el resto de los gliomas, por la infiltración del tejido circundante a través de las vainas de mielina y de microvasos. Los AA se diferencian de los gliomas de bajo grado por una mayor proliferación celular y mayor grado de atipia.

ALTERACIONES GENÉTICAS EN LOS GLIOMAS DE ALTO GRADO

Tanto el pronóstico como el comportamiento biológico de los gliomas malignos están estrechamente relacionados con las diferencias moleculares que posee cada tipo de glioma. Las alteraciones genéticas comunes descritas en los gliomas astrocíticos comprenden:

—Alteraciones en el gen supresor de tumores p53 (8).

—Pérdida de heterocigosidad (LOH) en los Cr 17p, 10, 9p y 19q (7,9,10).

—Amplificaciones de los genes: EGFR, MDM2 y de los oncogenes N-myc, C-myc, N-ras, K-ras y PDGFR-A (11-14).

Además existen alteraciones específicas descritas tanto en astrocitoma anaplásico como en glioblastoma multiforme: en el primer subtipo estas alteraciones comprenden la pérdida de heterocigosidad (LOH) en los Cr 13q, 17p y 22p (15) y nuevos sitios en 9p así como amplificaciones del Cr 12q. En glioblastoma multiforme, que al ser el subtipo de astrocitoma más estudiado también es del que se conocen mayor número de alteraciones específicas, se han descrito nuevos sitios LOH en los Cr 1, 6, 9, 10, 13, 17, 22, así como amplificaciones de los Cr 7, 12 y 19 (16-18). Este conjunto de alteraciones cromosómicas afectan a un número elevado de genes, incluyendo componentes de la maquinaria de regulación del ciclo celular, de apoptosis y crecimiento, de los cuales exponemos a continuación un resumen de las funciones y mecanismo de acción de los más conocidos y su implicación en el desarrollo de gliomas malignos.

CICLO CELULAR

1. *P53* es un factor de transcripción que responde al estímulo de daño producido en el ADN permitiendo a la célula tomar control sobre la proliferación, bien arresando el ciclo celular en G1 a través de p21Cip1 o induciendo apoptosis (19). Las mutaciones descritas en p53 pueden producir una desregulación importante del ciclo celular así como hacer a la célula tumoral menos sensible al estímulo apoptótico. Las mutaciones descritas en p53 están representadas fundamentalmente en tumores que progresan a partir de astrocitomas de grado I y II (8). Estas alteraciones de P53 suelen ir acompañadas principalmente por LOH en los cromosomas 17p, 9p y alteraciones en EGFR o MDM2. Según las alteraciones que sucedan, se considera la existencia de tres vías de progresión de astrocitomas de bajo grado hasta gliomas (8). La activación de diferentes vías de progresión sugiere que los GBM son tumores muy heterogéneos que pueden proceder de múltiples orígenes con diferentes alteraciones genéticas y por tanto, mostrar comportamientos diferentes.

2. Las alteraciones moleculares asociadas al gen *pRb1* se relacionan con modificaciones en la progresión del ciclo celular. Se han descrito mutaciones en un 30% de los gliomas de alto grado (20). pRb1 es un sustrato necesario para la actividad ciclina/CDK en las células eucariotas, que une de manera constitutiva factores de transcripción principalmente de la familia E2F, componentes que activan la transición de G1 a S (21). Si la estructura proteica de pRb1 se altera, esta podría resultar en la incapacidad para unirse a los factores E2F.

3. La amplificación del gen *CDK4* está descrita en un 15% de los GBM (22), sus funciones están implicadas en la progresión del ciclo celular a través de su unión a la ciclina D en la fase G1 del ciclo celular, activando la progresión del ciclo. El incremento de la activación del gen, promueve una fuerte progresión a G1.

4. *p16* es un inhibidor de las kinasas dependientes de ciclinas que controla la actividad CDK4/ciclina D (23). Las alteraciones moleculares descritas en este gen se relacionan con la represión del ciclo celular. Si la actividad de p16 es baja, CCDK4/ciclina D fosforila pRb y libera continuamente a E2F, promoviendo la transición de G1 a S.

RECEPTORES DE FACTORES DE CRECIMIENTO

1. El *EGFR* es una glicoproteína transmembrana que se une principalmente al factor de crecimiento EGF y a otros ligandos como el TGF- α (24). La activación del EGFR induce la estimulación de la actividad tirosina kinasa, produciendo la activación de la fosfolipasa C- γ , de las proteínas MAPK y las proteínas GAP cuya última consecuencia es el aumento de la síntesis del ADN y la división celular. La amplificación del gen EGFR, que resulta en un aumento de los niveles de expresión del gen, fue una de las primeras alteraciones descritas asociadas al desarrollo del GBM (25), y acontece en un 40-50% de los glioblastomas. Se han descrito al menos tres diferentes tipos de deleciones del dominio extracelular

del EGFR (26), una de ellas, EGFRvI, causa la activación constitutiva del gen (27). El tipo EGFRvII contiene una delección que no parece afectar al fenotipo maligno de GBM, pero que sin embargo induce amplificación génica (28). El tercer tipo, EGFRvIII, es el mejor descrito y el más conocido en gliomas humanos, y ocurre en más de un 50% de gliomas de bajo y alto grado (29,30). Las delecciones de este tipo disminuyen el proceso de endocitosis del receptor, cuya consecuencia es su sobrerepresentación en la superficie celular.

2. La sobreexpresión tanto del gen *PDGF* como del *PDGFR* se han descrito en GBM, probablemente consecuencia de una alteración en la actividad del TGF- β , activador de la proliferación celular en GBM (31), y cuyo mecanismo de acción implica la transcripción de la proteína p21CIP1, que bloquea la transición del ciclo celular.

3. El factor de crecimiento del endotelio vascular *VEGF* es el factor angiogénico más importante y mejor caracterizado. Induce una señal mitogénica específica en las células endoteliales tras la unión a sus ligandos específicos *VEGFR-1* y *-2* (32). La expresión del VEGF se ha asociado con estadios más agresivos de la enfermedad (GBM) y peor pronóstico ya que la angiogénesis es un proceso fundamental en el desarrollo de tumores sólidos. También se cree que tanto el factor de crecimiento como sus ligandos participan activamente en el desarrollo de resistencia a la quimio- y radioterapia (33).

OTROS

PTEN está localizado en el brazo largo del cromosoma 10, en un área comúnmente delecionada en cáncer de mama, próstata y en el 60% de los gliomas de alto grado (34). Es una fosfatasa lipídica que cataliza la conversión del fosfatidil inositol trifosfato (PIP3) a fosfatidil inositol bifosfato (PIP2). Esta conversión es fundamental para la supervivencia celular. *AKT* es una serin-treonin-quinasa, que se une a PIP3 y fosforila e inactiva a ciertas proteínas implicadas en apoptosis, entre ellas Bad y Caspasa-9. La actividad de *PTEN* reduce los niveles de PIP3 y su inactivación está relacionada con la progresión de grado bajo a GBM (35).

La enzima O⁶-metilguanin-ADN metiltransferasa *MGMT* actúa eliminando el grupo metilo añadido a la posición O⁶ de las guaninas del ADN, por lo que preserva a las células normales de la acción de carcinógenos externos, y de manera similar, también protege a las células tumorales de agentes quimioterápicos alquilantes y metilantes (36). Se ha descrito que la metilación de las islas CpG localizadas en la zona del promotor de los genes es un mecanismo epigenético bien definido que reprime la expresión génica; en el caso de los gliomas malignos, el promotor de *MGMT* está metilado en un 40-68% de los casos (37,38).

FACTORES PRONÓSTICOS

Los factores pronósticos más importantes en pacientes con astrocitomas de alto grado son: diagnóstico histológi-

co, edad, PS, tipo y duración de los síntomas y la extensión de la cirugía. Ya en 1993 el *Radiation Oncology Therapy Group* (RTOG) definió 6 grupos de riesgo tras un análisis recursivo particional de más de 1.500 pacientes participantes en 3 estudios consecutivos suyos. El algoritmo resultante de este análisis integra edad, *performance status*, histología, estado mental, duración de síntomas, extensión de la cirugía y déficit neurológico (39,40).

Además, como se ha mencionado previamente, la metilación en el promotor de *MGMT* es un marcador positivo en el pronóstico de la enfermedad, asociándose con una mayor supervivencia en aquellos pacientes tratados con temozolomida (37,38).

TRATAMIENTO

Se basa fundamentalmente en la resección quirúrgica, la radioterapia y la quimioterapia.

CIRUGÍA

El objetivo de la cirugía, además de obtener diagnóstico histológico es prolongar la supervivencia, aliviar síntomas neurológicos y disminuir la necesidad de corticoides. La mayoría de los estudios sugieren que la extensión de la cirugía es un factor pronóstico, logrando prolongar la supervivencia especialmente en pacientes con AA y en pacientes con GBM mayores de 50 años y buen KPS (IK > 70%) cuando se logra hacer resección de al menos el 98% del tumor (41,42). No obstante, la resección completa del tumor no siempre es posible debido al crecimiento infiltrante del tumor y a la localización en áreas elocuentes, por lo que el objetivo fundamental es la resección completa posible dentro de las limitaciones de la función neurológica y en su defecto, la toma de biopsia guiada con las pruebas de imagen adecuadas para que la rentabilidad diagnóstica sea máxima.

Reintervención en gliomas recidivados

Tras los años 80 se han descrito resultados alentadores sobre el impacto clínico de la reintervención en gliomas recidivados cuando se cumplen determinadas condiciones, pareciendo las más importantes el buen IK del paciente (> 60%), un tiempo mayor de 6 meses o 1 año tras la primera cirugía, y la edad menor o igual a 60 años (43,44).

RADIOTERAPIA

Indicación

La utilidad de la radioterapia postoperatoria en estos pacientes quedó demostrada en los años setenta a raíz de los estudios randomizados publicados por Walter. En

1978 (45) publicó el estudio que comparaba tratamiento de soporte postoperatorio, carmustina (BCNU), RT, y RT con BCNU. La supervivencia a 1 año fue del 3% con cirugía sola, 12% con BCNU postoperatoria, y 24% con RT postoperatoria. Poco después publicó los resultados del tratamiento de astrocitomas con cirugía sola, frente a cirugía e irradiación con distintos niveles de dosis (46). En este estudio aleatorizado del *Brain Tumors Study Group* se apreciaron diferencias significativas entre los pacientes intervenidos como único tratamiento y los que recibieron además radioterapia con una dosis de 60 Gy (mediana de supervivencia de 14 semanas frente a 36 semanas respectivamente) sin apreciarse mejoría con dosis superiores debido a la toxicidad producida por el tratamiento.

Varios estudios aleatorizados han reproducido posteriormente estos resultados (47), logrando con el paso de los años mejores supervivencias para ambos grupos que se atribuye a la mejoría técnica tanto quirúrgica como en la administración del tratamiento radioterápico, y al mejor conocimiento de la historia natural de esta enfermedad.

Dosis

La dosis óptima a administrar ha sido objeto de interés en múltiples estudios. En la actualidad se administran 59,4-60 Gy (en 30-33 fracciones) al lecho tumoral más margen. En ocasiones se utilizan tratamientos más cortos como 40 Gy en 15 fracciones para pacientes ancianos, con resultados equivalentes (48). Se han investigado diferentes dosis, fraccionamientos y esquemas de tratamiento sin mejorar el pronóstico de estos pacientes. En el estudio llevado a cabo en el Princess Margaret Hospital se randomizó a los pacientes a recibir tras RTE hasta 50 Gy, un implante temporal de I-125 hasta 60 Gy. Este estudio no mostró ningún beneficio en supervivencia (49). El RTOG (*Radiation Therapy Oncology Group*) llevó a cabo un estudio similar randomizando a los pacientes a recibir RT convencional hasta 60 Gy con BCNU, sola o precedida por un *boost* con radiocirugía (hasta 15-24 Gy) en pacientes con GBM de 4 cm o menos. Los resultados de nuevo fueron desalentadores sin conseguir aumento del control local, de la supervivencia o de la calidad de vida con el *boost* de radiocirugía (50). Así pues, a pesar de haberse realizado estudios de escalada de dosis con implante intersticial (51,52), radiocirugía (53) o RT externa con IMRT (54-56), hasta la fecha no hay estudios randomizados que demuestren aumento significativo de supervivencia cuando se administran más de 60 Gy. Recientemente se ha publicado un estudio de escalada de dosis de 60 a 80 Gy con RTC-3D y fraccionamiento estándar, demostrando aumento de supervivencia respecto a una serie histórica de pacientes con GBM y AA (57). Esto debe ser confirmado con estudios fase III.

Se han investigado además diferentes formas de administración local de tratamiento tras la cirugía. El balón de GlioSite con I125 ha sido aprobado por la FDA como dispositivo para la irradiación postoperatoria en gliomas de alto grado, aunque aún son necesarios estudios que confirmen su eficacia (58).

El polímero biodegradable Gliadel permite la administración de BCNU localmente al colocarlo intraoperatoriamente en la cavidad quirúrgica. La FDA aprobó su uso en pacientes con recurrencia de glioma de alto grado tras demostrarse un aumento estadísticamente significativo en la supervivencia de estos pacientes (59). Poco después la aprobación fue extendida para pacientes recién diagnosticados como tratamiento de primera línea, tras los resultados de dos estudios randomizados que encontraron aumento de supervivencia en pacientes tratados con Gliadel como tratamiento inicial (60,61). Este aumento de supervivencia se sigue apreciando tras 2 y 3 años de seguimiento (62). En la actualidad se están llevando a cabo estudios para conocer la actividad clínica de BCNU en mayor concentración, pues un estudio fase I ha determinado que la máxima dosis tolerable de BCNU aplicada con el polímero el Gliadel es aproximadamente 5 veces mayor que la utilizada en la actualidad (63). Este polímero se puede combinar con agentes sistémicos como la temozolamida, sin que esto ocasione mayor riesgo para el paciente (64).

Otra innovadora manera de administrar mayor radiación al área peritumoral es la radioinmunoterapia. Para ello se utilizan anticuerpos monoclonales radiomarcados contra antígenos asociados al tumor y se administra regionalmente (65). Uno de los anticuerpos monoclonales más estudiados es el antitenascina, puesto que la tenascina es una proteína expresada por el tejido tumoral del glioma pero no se expresa en tejido sano cerebral (66). Se están estudiando además otras dianas moleculares y potenciales tratamientos con toxinas, nuevos agentes quimioterápicos y radioinmunoterápicos, así como el uso de CED (*convection enhanced delivery*) que mediante catéteres colocados con guía estereotáxica peritumoralmente, consigue administrar agentes terapéuticos supuestamente de manera homogénea durante 3-5 días. Los resultados de los estudios en marcha nos ayudarán a conocer la utilidad y forma de integrar estos nuevos tratamientos al estándar actual.

Volumen

El papel de las diferentes técnicas de irradiación más localizada está aún por definir debido fundamentalmente al patrón difusamente infiltrativo que caracteriza a esta enfermedad. Se ha evolucionado en los últimos años desde la inclusión de la totalidad del contenido holocraneal a la inclusión de volúmenes parciales en la actualidad, si bien la delimitación del volumen parcial que se debe tratar está aún por definir.

Entre los años 50 y los 80 la irradiación holocraneal era el tratamiento recomendado tras la descripción por Bull y Rovit de un patrón infiltrativo difuso en biopsias seriadas de pacientes con GBM. En los años 80 Hochberg y Pruitt (67) publican su análisis de patrón de recidivas objetivando que el 78% sucedía dentro del volumen tumoral primitivo y dos centímetros circundantes, y el 56% lo hacía en el centímetro siguiente alrededor del volumen tumoral primitivo según la TAC diagnóstica. Recomiendan por tanto la irradiación de un volumen

parcial cerebral. Poco más tarde se demostró la presencia de células tumorales en las áreas peritumorales realzadas por contraste en la TAC o identificadas en secuencias T2 de la RMN (55,68,69), descartándose el beneficio de la irradiación holocraneal frente al tratamiento de volúmenes parciales.

En cuanto a la definición del volumen parcial que se debe incluir, existen dos tendencias principales: muchos centros incluyen un primer volumen que consiste en tumor más edema en T2 hasta 45-46 Gy, y posteriormente un volumen reducido que consiste en el tumor en T1 más 2-3 cm hasta 60 Gy, mientras que en otros centros con resultados similares se incluye sólo tumor en T1 más 2-3 cm hasta 60 Gy. En cualquier caso los volúmenes se pueden ver restringidos por los órganos sanos circundantes que limitan la tolerancia al tratamiento radioterápico.

En cuanto a la técnica de imagen a utilizar para la definición del volumen a tratar, en la actualidad se recomienda usar la RM si bien la TC continúa siendo esencial para el diseño del plan de irradiación y el cálculo de la distribución de la dosis (Fig. 1). Por este motivo, la fusión RM-TC es una opción que está cobrando rápidamente relevancia. En un futuro próximo se espera además que las recientes incorporaciones de técnicas de imagen funcional como la RM funcional, el SPECT con talio, o el PET puedan ser claves a la hora de determinar mejores estrategias para la irradiación de estos tumores.

QUIMIOTERAPIA

Los pobres resultados obtenidos en supervivencia sólo con las terapias locales (cirugía, radioterapia) han animado a los investigadores a explorar el papel de la quimioterapia en adyuvancia en gliomas de alto grado.

Desde la década de los 70, varios ensayos clínicos han evaluado este aspecto de la quimioterapia adyuvan-

te en estos pacientes. La mayoría de ellos empleaban nitrosoureas en concomitancia o tras radioterapia.

Casi todos los ensayos realizados en este campo eran pequeños, con sesgos metodológicos y sin llegar a resultados concluyentes; en las tablas I y II se recogen la mayoría de los ensayos más importantes desarrollados en los últimos años.

En estas situaciones, el análisis de los resultados de estos estudios usando la herramienta del metanálisis puede ser útil para determinar la eficacia de la quimioterapia adyuvante. El primero de ellos fue publicado por Fine y cols. (85) usando los resultados de 16 estudios randomizados que incluían más de 3.000 pacientes. Los agentes y esquemas quimioterápicos eran bastante diferentes entre ellos. Los autores estimaron un incremento en la supervivencia, cuando se usaba la quimioterapia en combinación con la radioterapia, de 10,1% a 1 año y del 8,6% a los 2 años; o, en otras palabras, un incremento relativo del 23,4% en la supervivencia a 1 año y del 52,4% a 2 años. Este artículo también mostró que los astrocitomas anaplásicos obtenían un beneficio de la quimioterapia de manera más precoz que los pacientes con glioblastomas multiformes. Alguno de los problemas de este trabajo es que los datos del metanálisis estaban basados en datos agrupados y no en variables individualizados de los pacientes, disminuyendo el valor de las conclusiones.

Nueve años después, el *Glioma Meta-analysis Group* (GMT) (86) realizó una revisión sistemática de datos individualizados de los más de 3.000 pacientes incluidos en 12 ensayos randomizados (todos ellos usaron nitrosoureas como quimioterapia adyuvante). Los resultados mostraron un incremento significativo en la supervivencia en el brazo de quimioterapia, con un HR de 0,85 (IC 95%: 0,78-0,91, $p < 0,0001$) y un 15% de disminución del riesgo relativo de muerte. Estos datos eran equivalentes a un incremento absoluto en la supervivencia a 1 año del 6% (IC 95%: 3-9%,

TABLA I
ENSAYOS FASE III CON TERAPIA ADYUVANTE ANTE DE LA DÉCADA DE LOS 90

<i>Autor</i>	<i>Nº de pacientes</i>	<i>Ramas de tratamiento</i>
Walker y cols. (45)	222	RT / CCNU / RT + CCNU
Walker y cols. (70)	467	CCNU / RT / RT + CCNU / RT + BCNU
Green y cols. (71)	309	RT / RT + BCNU / RT + Proc
Chang y cols. (72)	554	RT / RT + BCNU / RT + MeCCNU + DTIC
Nelson y cols. (73)	293	RT + BCNU
Trojanowsky y cols. (74)	198	RT / RT + CCNU
Deustch y cols. (75)	557	RT+BCNU / RT + BCNU + Miso / RT + Estrept
Shapiro y cols. (76)	278	RT + BCNU / RT + BCNU-Proc / RT + BCNU ± Hidroxi ± Proc ± Tenip

Proc: procarbazona; Miso: misonidazol; Estrept: estreptoizotocina; Hidroxi: hidroxiurea; Tenip: tenipósido.

TABLA II
 ENSAYOS FASE III DE TERAPIA ADYUVANTE TRAS LA DÉCADA DE LOS 90

<i>Autor</i>	<i>Nº de pacientes</i>	<i>Ramas de tratamiento</i>
Dinapoli y cols. (77)	346	RT + PCNU / RT + BCNU
Shapiro y cols. (78)	278	RT + BCNU / RT + Proc / RT + DTIC
Hildebrand y cols. (79)	269	RT / RT + BCNU + DBD
Elliot y cols. (80)	238	RT + DBD / RT + BCNU
Buckner y cols. (81)	275	RT + BCNU / RT + BCNU + INF alfa
MRC BTWP (82)	674	RT / RT + PCV
N-OWG (83)	362	RT + ACNU + Tenip/ RT + ACNU + Ara-C
Stupp y cols. (84)	573	RT / RT + Temozolamida

Proc: procarbazona; DBD: dibromodulcitol; Tenip: tenipósido.

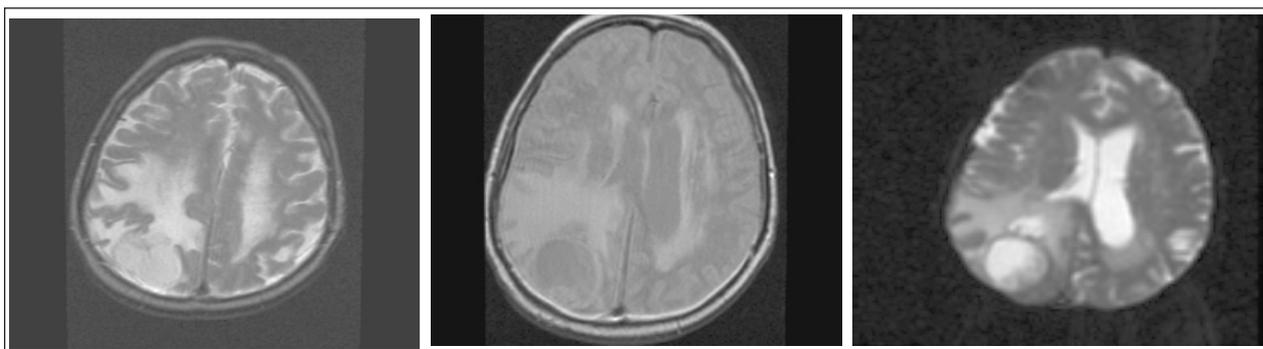


Fig. 1. Imágenes de RMN cerebral (T1, T2 y perfusión) compatibles con glioma de alto grado.

del 40 al 46%) y un incremento en la mediana de supervivencia de 2 meses. No se detectaron diferencias entre las variables analizadas.

En 2005, Stupp y cols. (84) publicaron en la revista *New England Journal of Medicine* los resultados finales del ensayo randomizado fase III EORTC 26981 que comparaba un régimen de concomitancia entre radioterapia y temozolamida frente a radioterapia en pacientes con glioblastoma multiforme. Quinientos setenta y tres pacientes con esta enfermedad fueron randomizados a recibir tratamiento ionizante frente a ese mismo tratamiento más temozolamida a dosis de 75 mg/m²/día de manera continuada durante la radioterapia seguida de 6 ciclos de 5 días cada 28 días a dosis de 150-200 mg/m²/día. El objetivo primario (mejoría del 30% en la mediana de supervivencia global se alcanzó (12,1 vs. 14,6 meses, $p < 0,0001$, HR: 0,63). La supervivencia libre de progresión fue de 5 vs. 6,9 meses ($p < 0,0001$, HR: 0,54). Otros datos de interés (pero no de significación estadística) fue una supervivencia a 2 años del 26 frente al 10% de la rama con radioterapia solamente; incluso uno de cada cinco pacientes tratados con la combinación estaba vivo a los 42 meses.

Los datos de seguridad mostraron que este esquema es manejable y bien tolerado: más del 90% de los pacientes completaron la totalidad del tratamiento radioterápico y cerca del 90% recibieron más del 90%

de la dosis de temozolamida concomitante planeada. La toxicidad hematológica grado 3-4 aconteció en el 7% de los pacientes durante la concomitancia y el 16% durante la fase de adyuvancia.

NUEVAS TERAPIAS EN DESARROLLO: "TERAPIAS DIANA"

Las múltiples alteraciones cromosómicas que se dan en estos tumores han sido descritas previamente. Con el avance en el conocimiento de estas alteraciones, se están diseñando nuevos agentes moleculares selectivos para inhibir a las moléculas y vías de señal alteradas. Algunos de estos agentes moleculares han demostrado su actividad antitumoral en diferentes tumores como el imatinib (para leucemias mieloides y tumores del estroma gastrointestinal), bevacizumab (para cáncer colorrectal), erlotinib (para cáncer de pulmón) o el trastuzumab (para cáncer de mama). El papel de estos agentes moleculares está aún por definir puesto que, a pesar de que los gliomas malignos presentan gran número de alteraciones moleculares que hacen prever que estos agentes pueden ser útiles en su tratamiento, la gran variedad de alteraciones que existe entre estos tumores, y la interacción de las diferentes vías que actúan en la regulación celular nos induce a pensar que el efecto que consigamos al inhibir únicamente algunas dianas

no va a ser probablemente duradero. Los estudios llevados a cabo hasta el momento en gliomas de alto grado con monoterapias diana así lo están mostrando, si bien no hay que olvidar que subgrupos de pacientes han presentado resultados alentadores con diferentes agentes inhibidores tirosín-kinasa del EGFR como el erlotinib (87) o el gefitinib (29). Se está intentando identificar por este motivo qué subgrupo de pacientes es más probable que responda a tratamientos con inhibidores del EGFR. Así mismo, basado en estudios preclínicos que sugieren mayor eficacia con combinaciones de estos agentes, se están estudiando qué combinaciones pueden ser útiles cuando se administran simultáneamente fármacos que afectan a diferentes componentes tanto intra- como extracelulares de la vía de transducción de señales.

La combinación de estos nuevos agentes con quimioterapia y radioterapia ha demostrado también actividad en estudios preclínicos (88-91) y en base a estos datos se están llevando a cabo estudios con diversos agentes en combinación con radio- y/o quimioterapia incluyendo el estudio a molecular del tejido utilizado para el diagnóstico de los pacientes que a continuación van a recibir el tratamiento radio- y/o quimioterápico junto con alguna de las nuevas terapias. Se espera que el desarrollo de los tratamientos basados en la biología tumoral específica para cada caso pueda ofrecer a estos pacientes un aumento en su supervivencia y calidad de vida.

CONCLUSIONES

El tratamiento estándar en la actualidad para pacientes recién diagnosticados de GBM consiste en la resección quirúrgica máxima posible con o sin

colocación de Gliadel, seguida de RT con temozolamida concomitante y posteriormente adyuvante, siempre que el estado funcional del paciente no lo contraindique. En casos de recurrencia, se ha de valorar de forma individualizada la reintervención quirúrgica, y de nuevo se puede colocar Gliadel, con o sin tratamiento QT sistémico basado en nitrosureas si el paciente ha progresado en tratamiento con temozolamida. En los casos con importante deterioro del estado funcional del paciente, se le debe ofrecer tratamiento sintomático paliativo.

Existe controversia sobre si el nuevo estándar de tratamiento para GBM debe ser extrapolado a los AA recién diagnosticados. Los resultados de estudios en marcha de la RTOG ayudarán a responder esta importante cuestión.

Dado el avance en el conocimiento de las alteraciones genéticas que existen en estos tumores, nuevas terapias dirigidas como los inhibidores de EGFR se están iniciando a testar y apuntan como una de las líneas fundamentales de investigación para mejorar el pronóstico de estos pacientes. Otras estrategias como radiocirugía complementando RT externa, nuevos fármacos radiosensibilizantes o inmunoterapia son también líneas de investigación abiertas en la actualidad.

CORRESPONDENCIA:

Pino Alcántara Carrió
Servicio de Oncología Radioterápica
Hospital Clínico San Carlos
C/ Doctor Martín Lagos, s/n
28040 Madrid
e-mail: pinoac@yahoo.es

BIBLIOGRAFÍA

- Bogler O, et al. The p53 gene and its role in human brain tumors. *Glia* 1995; 15 (3): 308-27.
- Li J, et al. PTEN, a putative protein tyrosine phosphatase gene mutated in human brain, breast, and prostate cancer. *Science* 1997; 275 (5308): 1943-7.
- Mercer WE, et al. Negative growth regulation in a glioblastoma tumor cell line that conditionally expresses human wild-type p53. *Proc Natl Acad Sci USA* 1990; 87 (16): 6166-70.
- Rasheed BK, et al. Alterations of the TP53 gene in human gliomas. *Cancer Res* 1994; 54 (5): 1324-30.
- Sidransky D, et al. Clonal expansion of p53 mutant cells is associated with brain tumour progression. *Nature* 1992; 355 (6363): 846-7.
- Steck PA, et al. Identification of a candidate tumour suppressor gene, MMAC1, at chromosome 10q23.3 that is mutated in multiple advanced cancers. *Nat Genet* 1997; 15 (4): 356-62.
- von Deimling A, et al. p53 mutations are associated with 17p allelic loss in grade II and grade III astrocytoma. *Cancer Res* 1992; 52 (10): 2987-90.
- Lang FF, et al. Pathways leading to glioblastoma multiforme: A molecular analysis of genetic alterations in 65 astrocytic tumors. *J Neurosurg* 1994; 81 (3): 427-36.
- Frankel RH, et al. p53 mutations in human malignant gliomas: Comparison of loss of heterozygosity with mutation frequency. *Cancer Res* 1992; 52 (6): 1427-33.
- James CD, et al. Chromosome 9 deletion mapping reveals interferon alpha and interferon beta-1 gene deletions in human glioma tumors. *Cancer Res* 1991; 51 (6): 1684-8.
- Riemenschneider MJ, et al. Amplification and overexpression of the MDM4 (MDMX) gene from 1q32 in a subset of malignant gliomas without TP53 mutation or MDM2 amplification. *Cancer Res* 1999; 59 (24): 6091-6.
- Kinzler KW, et al. Identification of an amplified, highly expressed gene in a human glioma. *Science* 1987; 236 (4797): 70-3.
- Bigner SH, Vogelstein B. Cytogenetics and molecular genetics of malignant gliomas and medulloblastoma. *Brain Pathol* 1990; 1 (1): 12-8.
- Collins VP, James CD. Gene and chromosomal alterations associated with the development of human gliomas. *Faseb J* 1993; 7 (10): 926-30.
- Weber RG, et al. Characterization of genomic alterations associated with glioma progression by comparative genomic hybridization. *Oncogene* 1996; 13 (5): 983-94.
- Rey JA, et al. Chromosomal patterns in human malignant astrocytomas. *Cancer Genet Cytogenet* 1987; 29 (2): 201-21.
- Bigner SH, et al. Specific chromosomal abnormalities in malignant human gliomas. *Cancer Res* 1988; 48 (2): 405-11.
- Jenkins RB, et al. A cytogenetic study of 53 human gliomas. *Cancer Genet Cytogenet* 1989; 39 (2): 253-79.

19. Bates S, Vousden KH. p53 in signaling checkpoint arrest or apoptosis. *Curr Opin Genet Dev* 1996; 6 (1): 12-8.
20. Burns KL, et al. Molecular genetic correlates of p16, cdk4, and pRb immunohistochemistry in glioblastomas. *J Neuropathol Exp Neurol* 1998; 57 (2): 122-30.
21. Cam H, Dynlacht BD. Emerging roles for E2F: Beyond the G1/S transition and DNA replication. *Cancer Cell* 2003; 3 (4): 311-6.
22. He J, et al. CDK4 amplification is an alternative mechanism to p16 gene homozygous deletion in glioma cell lines. *Cancer Res* 1994; 54 (22): 5804-7.
23. Nishikawa R, et al. Loss of P16INK4 expression is frequent in high grade gliomas. *Cancer Res* 1995; 55 (9): 1941-5.
24. Marquardt H, et al. Transforming growth factors produced by retrovirus-transformed rodent fibroblasts and human melanoma cells: Amino acid sequence homology with epidermal growth factor. *Proc Natl Acad Sci USA* 1983; 80 (15): 4684-8.
25. Libermann TA, et al. Amplification, enhanced expression and possible rearrangement of EGF receptor gene in primary human brain tumours of glial origin. *Nature* 1985; 313 (5998): 144-7.
26. Voldborg BR, et al. Epidermal growth factor receptor (EGFR) and EGFR mutations, function and possible role in clinical trials. *Ann Oncol* 1997; 8 (12): 1197-206.
27. Humphrey PA, et al. Amplification and expression of the epidermal growth factor receptor gene in human glioma xenografts. *Cancer Res* 1988; 48 (8): 2231-8.
28. Humphrey PA, et al. Deletion-mutant epidermal growth factor receptor in human gliomas: Effects of type II mutation on receptor function. *Biochem Biophys Res Commun* 1991; 178 (3): 1413-20.
29. Rich JN, et al. Phase II trial of gefitinib in recurrent glioblastoma. *J Clin Oncol* 2004; 22 (1): 133-42.
30. Garcia de Palazzo IE, et al. Expression of mutated epidermal growth factor receptor by non-small cell lung carcinomas. *Cancer Res* 1993; 53 (14): 3217-20.
31. Jennings MT, Pietenpol JA. The role of transforming growth factor beta in glioma progression. *J Neurooncol* 1998; 36 (2): 123-40.
32. Damiano V, et al. Cooperative antitumor effect of multitargeted kinase inhibitor ZD6474 and ionizing radiation in glioblastoma. *Clin Cancer Res* 2005; 11 (15): 5639-44.
33. Huang H, et al. Expression of VEGF and its receptors in different brain tumors. *Neurol Res* 2005; 27 (4): 371-7.
34. Duerr EM, et al. PTEN mutations in gliomas and glioneuronal tumors. *Oncogene* 1998; 16 (17): 2259-64.
35. Sano T, et al. Differential expression of MMAC/PTEN in glioblastoma multiforme: Relationship to localization and prognosis. *Cancer Res* 1999; 59 (8): 1820-4.
36. Gerson SL. MGMT: Its role in cancer aetiology and cancer therapeutics. *Nat Rev Cancer* 2004; 4 (4): 296-307.
37. Esteller M, et al. Inactivation of the DNA-repair gene MGMT and the clinical response of gliomas to alkylating agents. *N Engl J Med* 2000; 343 (19): 1350-4.
38. Stupp R, et al. Changing paradigms— an update on the multidisciplinary management of malignant glioma. *Oncologist* 2006; 11 (2): 165-80.
39. Curran WJ Jr, et al. Recursive partitioning analysis of prognostic factors in three Radiation Therapy Oncology Group malignant glioma trials. *J Natl Cancer Inst* 1993; 85 (9): 704-10.
40. Scott CB, et al. Validation and predictive power of Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) recursive partitioning analysis classes for malignant glioma patients: A report using RTOG 90-06. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1998; 40 (1): 51-5.
41. Hentschel SJ, Sawaya R. Optimizing outcomes with maximal surgical resection of malignant gliomas. *Cancer Control* 2003; 10 (2): 109-14.
42. Laws ER, et al. Survival following surgery and prognostic factors for recently diagnosed malignant glioma: Data from the Glioma Outcomes Project. *J Neurosurg* 2003; 99 (3): 467-73.
43. Harsh GR, et al. Reoperation for recurrent glioblastoma and anaplastic astrocytoma. *Neurosurgery* 1987; 21 (5): 615-21.
44. Berger MS, et al. Reoperation for glioma. *Clin Neurosurg* 1992; 39: 172-86.
45. Walker MD, et al. Evaluation of BCNU and/or radiotherapy in the treatment of anaplastic gliomas. A cooperative clinical trial. *J Neurosurg* 1978; 49 (3): 333-43.
46. Walker MD, Strike TA, Sheline GE. An analysis of dose-effect relationship in the radiotherapy of malignant gliomas. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1979; 5 (10): 1725-31.
47. Miller PJ, et al. Univariate and multivariate statistical analysis of high-grade gliomas: The relationship of radiation dose and other prognostic factors. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1990; 19 (2): 275-80.
48. Roa W, et al. Abbreviated course of radiation therapy in older patients with glioblastoma multiforme: A prospective randomized clinical trial. *J Clin Oncol* 2004; 22 (9): 1583-8.
49. Laperriere NJ, et al. Randomized study of brachytherapy in the initial management of patients with malignant astrocytoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1998; 41 (5): 1005-11.
50. Souhami L, et al. Randomized comparison of stereotactic radiosurgery followed by conventional radiotherapy with carmustine to conventional radiotherapy with carmustine for patients with glioblastoma multiforme: Report of Radiation Therapy Oncology Group 93-05 protocol. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2004; 60 (3): 853-60.
51. Wen PY, et al. Long term results of stereotactic brachytherapy used in the initial treatment of patients with glioblastomas. *Cancer* 1994; 73 (12): 3029-36.
52. Sneed PK, et al. Patterns of recurrence of glioblastoma multiforme after external irradiation followed by implant boost. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1994; 29 (4): 719-27.
53. Mehta MP, et al. Stereotactic radiosurgery for glioblastoma multiforme: Report of a prospective study evaluating prognostic factors and analyzing long-term survival advantage. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1994; 30 (3): 541-9.
54. Lee SW, et al. Patterns of failure following high-dose 3-D conformal radiotherapy for high-grade astrocytomas: A quantitative dosimetric study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1999; 43 (1): 79-88.
55. Wallner KE, et al. Patterns of failure following treatment for glioblastoma multiforme and anaplastic astrocytoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1989; 16 (6): 1405-9.
56. Chan JL, et al. Survival and failure patterns of high-grade gliomas after three-dimensional conformal radiotherapy. *J Clin Oncol* 2002; 20 (6): 1635-42.
57. Tanaka M, et al. High-dose conformal radiotherapy for supratentorial malignant glioma: A historical comparison. *Lancet Oncol* 2005; 6 (12): 953-60.
58. Tatter SB, et al. An inflatable balloon catheter and liquid 125I radiation source (GliSite Radiation Therapy System) for treatment of recurrent malignant glioma: Multicenter safety and feasibility trial. *J Neurosurg* 2003; 99 (2): 297-303.
59. Brem H, et al. Placebo-controlled trial of safety and efficacy of intraoperative controlled delivery by biodegradable polymers of chemotherapy for recurrent gliomas. The Polymer-brain Tumor Treatment Group. *Lancet* 1995; 345 (8956): 1008-12.
60. Westphal M, et al. A phase 3 trial of local chemotherapy with biodegradable carmustine (BCNU) wafers (Gliadel wafers) in patients with primary malignant glioma. *Neuro-oncol* 2003; 5 (2): 79-88.
61. Valtonen S, et al. Interstitial chemotherapy with carmustine-loaded polymers for high-grade gliomas: A randomized double-blind study. *Neurosurgery* 1997; 41 (1): 44-8; discussion 48-9.
62. Westphal M, et al. Gliadel wafer in initial surgery for malignant glioma: Long-term follow-up of a multicenter controlled trial. *Acta Neurochir (Wien)* 2006; 148 (3): 269-75; discussion 275.
63. Olivi A, et al. Dose escalation of carmustine in surgically implanted polymers in patients with recurrent malignant glioma: A New Approaches to Brain Tumor Therapy CNS Consortium trial. *J Clin Oncol* 2003; 21 (9): 1845-9.
64. Gururangan S, et al. Phase I study of Gliadel wafers plus temozolomide in adults with recurrent supratentorial high-grade gliomas. *Neuro-oncol* 2001; 3 (4): 246-50.
65. Zalutsky MR. Targeted radiotherapy of brain tumours. *Br J Cancer* 2004; 90 (8): 1469-73.
66. Reardon DA, et al. Salvage radioimmunotherapy with murine iodine-131-labeled antitenascin monoclonal antibody 81C6 for patients with recurrent primary and metastatic malignant brain tumors: Phase II study results. *J Clin Oncol* 2006; 24 (1): 115-22.

67. Hochberg FH, Pruitt A. Assumptions in the radiotherapy of glioblastoma. *Neurology* 1980; 30 (9): 907-11.
68. Kelly PJ, et al. Computer-assisted stereotaxic laser resection of intra-axial brain neoplasms. *J Neurosurg* 1986; 64 (3): 427-39.
69. Halperin EC, et al. Radiation therapy treatment planning in supratentorial glioblastoma multiforme: An analysis based on post mortem topographic anatomy with CT correlations. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1989; 17 (6): 1347-50.
70. Fine HA, et al. Meta-analysis of radiation therapy with and without adjuvant chemotherapy for malignant gliomas in adults. *Cancer* 1993; 71 (8): 2585-97.
71. Stewart LA. Chemotherapy in adult high-grade glioma: A systematic review and meta-analysis of individual patient data from 12 randomised trials. *Lancet* 2002; 359 (9311): 1011-8.
72. Stupp R, et al. Radiotherapy plus concomitant and adjuvant temozolomide for glioblastoma. *N Engl J Med* 2005; 352 (10): 987-96.
73. Haas-Kogan DA, et al. Epidermal growth factor receptor, protein kinase B/Akt, and glioma response to erlotinib. *J Natl Cancer Inst* 2005; 97 (12): 880-7.
74. Nagane M, et al. Human glioblastoma xenografts overexpressing a tumor-specific mutant epidermal growth factor receptor sensitized to cisplatin by the AG1478 tyrosine kinase inhibitor. *J Neurosurg* 2001; 95 (3): 472-9.
75. Chakravarti A, et al. The epidermal growth factor receptor pathway mediates resistance to sequential administration of radiation and chemotherapy in primary human glioblastoma cells in a RAS-dependent manner. *Cancer Res* 2002; 62 (15): 4307-15.
76. Geng L, et al. Inhibition of vascular endothelial growth factor receptor signaling leads to reversal of tumor resistance to radiotherapy. *Cancer Res* 2001; 61 (6): 2413-9.
77. Chinnaiyan P, et al. Mechanisms of enhanced radiation response following epidermal growth factor receptor signaling inhibition by erlotinib (Tarceva). *Cancer Res* 2005; 65 (8): 3328-35.
78. Walker MD, et al. Randomized comparisons of radiotherapy and nitrosoureas for the treatment of malignant glioma after surgery. *N Engl J Med* 1980; 303 (23): 1323-9.
79. Green SB, et al. Comparisons of carmustine, procarbazine, and high-dose methylprednisolone as additions to surgery and radiotherapy for the treatment of malignant glioma. *Cancer Treat Rep* 1983; 67 (2): 121-32.
80. Chang CH, et al. Comparison of postoperative radiotherapy and combined postoperative radiotherapy and chemotherapy in the multidisciplinary management of malignant gliomas. A joint Radiation Therapy Oncology Group and Eastern Cooperative Oncology Group study. *Cancer* 1983; 52 (6): 997-1007.
81. Nelson DF, et al. A randomized comparison of misonidazole sensitized radiotherapy plus BCNU and radiotherapy plus BCNU for treatment of malignant glioma after surgery: Final report of an RTOG study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1986; 12 (10): 1793-800.
82. Trojanowski T, et al. Postoperative radiotherapy and radiotherapy combined with CCNU chemotherapy for treatment of brain gliomas. *J Neurooncol* 1988; 6 (3): 285-91.
83. Deutsch M, et al. Results of a randomized trial comparing BCNU plus radiotherapy, streptozotocin plus radiotherapy, BCNU plus hyperfractionated radiotherapy, and BCNU following misonidazole plus radiotherapy in the postoperative treatment of malignant glioma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1989; 16 (6): 1389-96.
84. Shapiro WR, et al. Randomized trial of three chemotherapy regimens and two radiotherapy regimens and two radiotherapy regimens in postoperative treatment of malignant glioma. *Brain Tumor Cooperative Group Trial 8001. J Neurosurg* 1989; 71 (1): 1-9.
85. Dinapoli RP, et al. Phase III comparative evaluation of PCNU and carmustine combined with radiation therapy for high-grade glioma. *J Clin Oncol* 1993; 11 (7): 1316-21.
86. Shapiro WR, et al. A randomized comparison of intra-arterial versus intravenous BCNU, with or without intravenous 5-fluorouracil, for newly diagnosed patients with malignant glioma. *J Neurosurg* 1992; 76 (5): 772-81.
87. Hildebrand J, et al. Adjuvant therapy with dibromodulcitol and BCNU increases survival of adults with malignant gliomas. *EORTC Brain Tumor Group. Neurology* 1994; 44 (8): 1479-83.
88. Elliott TE, et al. Randomized trial of radiation therapy (RT) plus dibromodulcitol (DBD) versus RT plus BCNU in high grade astrocytoma. *J Neurooncol* 1997; 33 (3): 239-50.
89. Buckner JC, et al. A phase III study of radiation therapy plus carmustine with or without recombinant interferon-alpha in the treatment of patients with newly diagnosed high-grade glioma. *Cancer* 2001; 92 (2): 420-33.
90. Medical Research Council. Randomized trial of procarbazine, lomustine, and vincristine in the adjuvant treatment of high-grade astrocytoma: A Medical Research Council trial. *J Clin Oncol* 2001; 19 (2): 509-18.
91. Weller M, et al. Neuro-Oncology Working Group 01 trial of nimustine plus teniposide versus nimustine plus cytarabine chemotherapy in addition to involved-field radiotherapy in the first-line treatment of malignant glioma. *J Clin Oncol* 2003; 21 (17): 3276-84.

Radioquimioterapia del paciente paliativo

E. LANZÓS GONZÁLEZ, M. A. PÉREZ ESCUTIA, J. F. PÉREZ-REGADERA GÓMEZ

Servicio de Oncología Radioterápica. Hospital Universitario 12 de Octubre. Universidad Complutense de Madrid

RESUMEN

Se entiende como tratamiento paliativo todo tratamiento que proporciona alivio, pero no cura, si bien contribuye a mejorar la calidad de vida de los pacientes y en algunos casos a aumentar la supervivencia. Actualmente los servicios de oncología ocupan un porcentaje importante de la actividad y recursos asistenciales.

El empleo simultáneo de quimioterapia y radioterapia se fundamenta en bases biológicas sólidas, y ha demostrado un beneficio clínico en muchos tumores y la preservación y funcionalidad de diversos órganos, aunque con un incremento de la toxicidad. En los tratamientos paliativos su utilización es cada vez más frecuente en pacientes seleccionados y con adecuado estado general, por su sinergismo y su beneficio tanto en el control sistémico como en el compromiso local.

Este artículo revisa los fundamentos del tratamiento combinado, así como las principales indicaciones en el tratamiento paliativo de los tumores más frecuentes y prevalentes.

PALABRAS CLAVE: Quimiorradiación. Tratamiento paliativo. Revisión.

INTRODUCCIÓN

En Estados Unidos, el cáncer es la segunda causa de muerte, más de medio millón de personas morirán cada año según datos de la *American Cancer Society* (1). Se presupone que la mitad de todos los hombres y un tercio de las mujeres desarrollarán cáncer en algún momento de su vida.

En la actualidad millones de personas viven con cáncer o lo han tenido. Sin embargo, no debemos olvidar que el riesgo de desarrollo puede reducirse en la mayoría de los tumores, modificando hábitos personales, es decir, tan fácil como dejar de fumar o cambiar la dieta.

ABSTRACT

Palliative treatment is the treatment which relieves but does not cure, although contributes to improve the quality of life of the patients and sometimes to increase the overall survival. At present in oncology departments they constitute an important percentage in assistance activity and resources.

The simultaneous use of chemotherapy and radiotherapy is based in biologic principles and has demonstrated a clear clinical benefit in many tumors as well as preservation and functionality of several organs, although with an increase of toxicity. In palliative treatments its use has become more common in the clinical practise in selected patients and with the proper general condition, due to its synergism and beneficial action on systemic and local control.

This article reviews the combining chemoradiation basis and the main indications in the palliative management in the metastatic disease for the most frequent and prevalent tumors.

KEY WORDS: Chemoradiation. Palliative treatments. Review.

Centrándonos en nuestro cometido, definiremos al paciente subsidiario de tratamiento paliativo, cuando es diagnosticado en un momento de la historia natural de su enfermedad cancerosa, en que el tumor ha progresado desbordando ampliamente el origen primario, en otras ocasiones por la afectación regional o distal o por combinación de estas diversas posibilidades. Así mismo, podemos admitir este concepto por fracaso del tratamiento realizado, en los diferentes momentos evolutivos señalados. Cualquiera de estas circunstancias aplicada al caso particular puede señalar al paciente como paliativo y requerir tratamientos asociados o concomitantes.

No obstante lo anterior, se entiende como “paliativo”, según el *Diccionario Enciclopédico Ilustrado de Medicina Dorland (2)*, todo aquello “que proporciona alivio, pero no cura”. Un paciente entendemos es paliativo cuando está sometido a cuidados profesionales para proporcionarle alivio, mejorar su calidad de vida o aumentar su esperanza de supervivencia, pero sin alcanzar la ilusión de que de esto se detraiga la curación.

Con todo, un cáncer localmente evolucionado, locorregionalmente avanzado, metastásico o recidivado, generalmente no es curable, y recibe, si su estado general lo permite, tratamiento con intención paliativa, si bien en algunas, muy pocas y específicas ocasiones, pueden estas medidas llegar a ser radicales.

En beneficio de simplificar y evitar repeticiones, limitaremos nuestra intervención ocupándonos en este artículo fundamentalmente del paciente con cáncer generalizado.

DIAGNÓSTICO

¿Cuándo se dice que un tumor maligno está generalizado? Generalmente la primera impresión del paciente nos pone en guardia de su situación, pero en ocasiones es difícil saber por la anamnesis y exploración que el paciente presenta una enfermedad extensa. Clínicamente, el tamaño del tumor primario puede ponernos en aviso de tal eventualidad, pero también la alarma puede saltar por la presencia de enfermedad regional, o puede ser la sintomatología o los signos de la metástasis el primer aviso que pone en marcha tal suposición y la búsqueda del primario. De cualquier manera, es paso obligado realizar una exploración física, en la que es posible encontrar signos del problema causado por el cáncer diseminado, por ejemplo derrame pleural, ascitis, hepatomegalia, masas abdominales, nódulos subcutáneos, adenopatías, etc. En todo caso siempre es obligado realizar diversas pruebas entre las que destacamos:

—Analítica, siempre con especial atención a las siguientes determinaciones: hemograma, bioquímica, proteinograma, marcadores tumorales, etc.

—Estudios de imagen mediante la realización de radiografías simples, ecografías, escáner, resonancia magnética, gammagrafía ósea, SPEC, PET, etc.

—Estudio anatomopatológico del tumor primario o de las metástasis, ya sea por la toma directa de una biopsia accesible clínicamente, mediante endoscopia (bronquial, esofágica, colorrectal, de vejiga, etc.), o por medio de agujas guiadas por ecografía o escáner. Asimismo, en ocasiones será necesaria la realización de estudios de microscopía electrónica, inmunohistoquímica, perfiles moleculares, estudios genéticos, etc.

OBJETIVO PRINCIPAL Y ESTRATEGIAS TERAPÉUTICAS

El cáncer metastásico generalmente no permite manejar el concepto de curación, pero con cierta frecuencia puede ser temporalmente controlado, y su sintomatología dominada o mejorada. Por tanto, el primer

objetivo es dar a conocer tanto al paciente como a su familia la problemática de la enfermedad e intención del tratamiento, que en la mayoría de los casos consiste en mejorar la calidad de vida, así como intentar aumentar la duración de la misma.

Hay que establecer una estrategia terapéutica que permita controlar la sintomatología, estimular al paciente evitando el desánimo promovido por la información, haciendo especial énfasis en las ventajas que determina el tratamiento e incidiendo cuantas veces sea necesario en que conseguirá una mejora de la calidad de vida. Todo ello respetando la libertad del paciente, que en definitiva tiene que tomar una trascendente decisión, aceptando o no la terapéutica propuesta, por lo que tiene que tener un excelente conocimiento de beneficios e inconvenientes.

CIRUGÍA

En la enfermedad generalizada la asistencia quirúrgica es menos demandada pero a veces puede ser enormemente eficaz y en ocasiones, raras veces, hasta curativa. Es el caso de una aparente metástasis única, intervenida con intención de conseguir la teórica radicalidad, pocas veces alcanzada, pero ocasionalmente conseguida. En general es más frecuente su empleo para alcanzar el diagnóstico de confirmación o para mejorar la calidad de vida, solucionando mediante intervenciones puntuales una obstrucción intestinal, manteniendo la alimentación bien por vía enteral o parenteral, controlando el dolor, en previsión de fracturas, evitando parálisis, etc.

RADIOTERAPIA

No son diferentes las indicaciones de la terapia primaria o secundariamente ionizante en su dualidad intencional con propósito presuntamente curativo, por aparente única metástasis, por ejemplo cerebral, mediante el uso de radiocirugía, o su empleo más habitual dar solución a problemas específicos en la generalización del proceso, como es prevenir y/o tratar diversas situaciones tales como: la compresión medular, el riesgo de fracturas por metástasis óseas, obstrucciones (bronquial, esofágica, intestinal), mitigar o controlar el dolor, controlar hemorragias, etc.

Más recientemente, debido al progresivo éxito del empleo concomitante de radioterapia y quimioterapia, en la enfermedad local y locorregionalmente avanzada, es frecuente su uso en la enfermedad metastásica con intención de alcanzar amplios y ambiciosos objetivos. En cualquier caso, el empleo de la radioterapia en la enfermedad diseminada intenta reducir al mínimo el tiempo dedicado al tratamiento, evitando la dependencia hospitalaria del paciente, sobre todo en aquellos casos con peores posibilidades pronósticas. Por el contrario, el fraccionamiento es clásico para aquellos otros pacientes con mejor pronóstico, ya que en estas circunstancias existen más posibilidades de desarrollar efectos secundarios a largo plazo.

La utilización de radioterapia externa o braquiterapia en cualquiera de sus modalidades o sus asociaciones, debe ejercerse independientemente de la finalidad curativa o paliativa del tratamiento.

QUIMIOTERAPIA

Indudablemente es la modalidad terapéutica más estrechamente relacionada con el cáncer diseminado, contribuye a disminuir o controlar los síntomas evolutivos de la enfermedad e intenta prolongar la vida del enfermo. Consecuentemente tiene efectos secundarios, en ocasiones de alto coste como anorexia, astenia, pérdida del bienestar general, disminución de peso, náuseas y/o vómitos, la caída del pelo, anemia, leucopenia, plaquetopenia, epitelitis, mucositis, efectos mutagénicos, etc., yatrogenia secundaria al tratamiento sistémico, que se puede aliviar, disminuir y en casos evitar por completo, mediante medicación y dieta adecuadas, medidas de soporte, modificación de dosis terapéuticas e intervalos de los tiempos de administración de la quimioterapia.

RADIOQUIMIOTERAPIA

La administración simultánea de radiación y quimioterapia ha surgido de manera dominante en el tratamiento del cáncer. Sin embargo, nuestro conocimiento de los mecanismos específicos de interacción entre la radiación y la quimioterapia todavía se desarrollan.

Pruebas biológicas sobre líneas celulares experimentales y tumores sugieren que las lesiones causadas por cisplatino paralizan la reparación del daño al ADN inducido por radiación, lo que afecta tanto a la recombinación homóloga como a uniones no homólogas. En el caso del 5-fluorouracilo (5-FU), el acontecimiento crucial en el proceso de radiosensibilización parece ser la progresión inadecuada durante la fase S, que en presencia de droga afecta tanto a la reparación de ADN como al ciclo celular. De manera similar, las experiencias con gemcitabina sugieren que la radiosensibilización se produce por progresión en la fase de síntesis, lo que causa agotamiento de 2-deoxiadenosín 5-trifosfato, determinando la incorporación de bases incorrectas y fallos en la reparación de las células irradiadas.

El marco clásico que define las interacciones entre radioterapia y quimioterapia fue definido por Steel (3). Expresa cooperación espacial, toxicidad diferente, protección del tejido normal, y respuesta terapéutica aumentada. La cooperación espacial implica que procedimientos diferentes actúan a niveles anatómicos distintos, así el objetivo de la radiación es el tratamiento local, mientras que el de la quimioterapia es el sistémico. Diferencias yatrogénicas pretenden mejorar los efectos debidos a la radiación y quimioterapia en el control tumoral sin un aumentar la toxicidad. Mediante estos conceptos se pretende alcanzar una mejora aditiva de la respuesta terapéutica, de tal manera que el resultado es sinérgico, o radiosensibilizante, cuando el efecto

de la terapia combinada es mayor que la suma de las respuestas individuales. O bien, si la quimioterapia produce protección selectiva de células normales con el empleo de la radiación, se disminuye la toxicidad conservando el efecto antineoplásico y considerándose su acción como radioprotectora.

Actualmente, el empleo simultáneo de radioterapia y quimioterapia se sustenta sobre bases biológicas sólidas que han demostrado beneficios clínicos en muchos tumores, han permitido incluso la preservación anatómica y funcional de diversos órganos. Sin embargo, junto a las grandes ventajas del empleo asociado, en ocasiones hay que reconocer un notable incremento de toxicidad, una mayor complejidad de manejo de pacientes y un indiscutible aumento del coste.

HORMONOTERAPIA

Al igual que la quimioterapia tiene su principal indicación en la enfermedad sistémica. Su empleo es de especial interés en algunos tumores, muy principalmente en el cáncer de mama y en el de próstata. Los estrógenos y la testosterona promueven el crecimiento de muchos tumores, tanto de mama como de próstata, por tanto la utilización de drogas que bloquean la acción de los mismos reducirán o frenarán el desarrollo de la respectiva neoplasia. Pero el tratamiento hormonal puede ser motivo de efectos secundarios de los que es necesario informar, aliviar y evitar en lo posible.

La hormonoterapia combinada con radioterapia alcanza gran experiencia y determina el estándar de tratamiento, por ejemplo en pacientes con cáncer de próstata localmente avanzado o desfavorables, en muchos de estos casos con enfermedad realmente sistémica. El impacto clínico que la asociación determina es objetivo durante el seguimiento, mediante el control bioquímico, control local de la enfermedad, fracaso metastásico, supervivencia por causa específica, y supervivencia global (4).

RADIACIÓN E INTERACCIONES CON OTRAS DROGAS

No hay ningún mecanismo universal que defina la interacción de las drogas con la radiación y que conduzca a la sensibilización. Los agentes clásicos que surgen con frecuencia sensibilizan por mecanismos diversos lo que puede implicar modificación del daño de ADN, interferencia con los procesos de reparación, redistribución del ciclo celular, inhibición de la proliferación o aumento de la apoptosis. Varios agentes moleculares funcionan por la vía de inhibición de la angiogénesis, modificación de la hipoxia, e interferencia con la transducción de señal. El concepto de que "el bloqueo" de señalización de EGFR podría proporcionar actividad antitumoral ha sido investigado (5,6). Varios autores identificaron la capacidad de la irradiación para inducir la fosforilización de EGFR y que la proliferación celular tumoral podría ser bloqueada por la adición de un inhibidor EGFR (7,8). Balaban y cols. (7) anticiparon la

capacidad de EGFR para inhibir o estimular apoptosis radioinducida en cultivos celulares. Diversos trabajos, como el de Sheridan (9) y Akimoto (10), identificaron una relación inversa entre el nivel de expresión de EGFR y la respuesta a la radiación en diferentes modelos de tumor, permitiendo iniciar diferentes líneas de investigación para examinar la combinación de inhibidores EGFR con la radiación. Diversos trabajos preclínicos identificaron la capacidad de inhibición EGFR para aumentar la respuesta de la radiación en modelos tumorales, en cultivos celulares y en animales de laboratorio (11-16).

De otra parte, en la actualidad se dispone de tratamientos para la enfermedad diseminada entre los que destacamos, bifosfonatos, terapias de mantenimiento, terapias complementarias y alternativas que facilitan la práctica habitual del paciente canceroso en situación de generalización.

INDICACIONES DE LA RADIOQUIMIOTERAPIA EN LA ENFERMEDAD DISEMINADA

Nos referimos a situaciones especialmente comprobadas y de eficacia documentada científicamente para el tratamiento asociado de los tumores sólidos destacando en orden de prioridad e importancia: tumores del aparato digestivo, en especial cáncer de páncreas, esófago, recto y estómago; cáncer de pulmón; cáncer de cabeza y cuello; tumores urológicos, principalmente cáncer de vejiga y riñón; tumores ginecológicos, mama, ovario y cérvix; y tumores pediátricos.

CÁNCER DE SENO

TUMOR MALIGNO DE LA MAMA

Aproximadamente entre el 25-40% de las pacientes que presentan un cáncer de mama desarrollan metástasis a distancia, y aunque en este estadio la enfermedad es incurable, su evolución presenta una gran variabilidad clínica, con situaciones que presentan enfermedad visceral de gran agresividad y rápida velocidad de crecimiento, mientras que en otras la enfermedad queda confinada a los huesos o a partes blandas durante largo tiempo teniendo un curso lento e insidioso. El tratamiento sistémico, ya sea hormonal o quimioterápico, es el tratamiento fundamental, y su objetivo será prolongar la supervivencia de manera significativa, conseguir un buen control sintomático y mantener la mejor calidad de vida, es decir, intentar reducir al máximo los problemas derivados de su enfermedad y de los tratamientos administrados, así como la dependencia hospitalaria, haciendo que su vida sea lo más normal posible. Para ello es necesario realizar una aproximación individualizada de cada paciente. Además habrá que valorar evolutivamente la necesidad de aplicar tratamientos locales, generalmente radioterapia (RT), pero en ocasiones también la cirugía, en aquellos casos en donde se produzca un compromiso local, como son ciertas lesiones óseas o la

afectación del sistema nervioso central. En estas situaciones debemos tener en cuenta las interacciones que se producen con la quimioterapia sistémica, que pueden modificar la respuesta y tolerancia al tratamiento.

Seguidamente se revisan las situaciones clínicas más habituales en el cáncer de mama avanzado que requieren RT local.

METÁSTASIS ÓSEAS

El desarrollo de metástasis óseas produce un importante impacto en la calidad de vida de las pacientes debido a las complicaciones que producen, como el dolor óseo, el riesgo de fracturas, la compresión medular o la hipercalcemia. La RT es muy eficaz para aliviar el dolor óseo y disminuir el riesgo del resto de las complicaciones, pero no debe utilizarse de forma indiscriminada (17). Tanto la dosis total como el fraccionamiento óptimos son cuestiones controvertidas, porque lo cierto es que según estudios randomizados del RTOG, no existen diferencias en cuanto al alivio del dolor respecto a los diferentes regímenes utilizados (270 cGy x 15, 300 cGy x 10, 300 cGy x 5, 400 cGy x 5 y 500 cGy x 5), que se consigue en el 80% de los pacientes, si bien es verdad que dosis totales más elevadas y esquemas más protraídos consiguen respuestas más intensas y duraderas (18). Por lo tanto se elegirán estos fraccionamientos, o incluso esquemas convencionales y dosis de 40 Gy, en pacientes con buen pronóstico y buena situación funcional. Por el contrario pensaremos en regímenes más rápidos, incluso en una sesión de 800 cGy (1 x 800 cGy), si hay mal estado general y enfermedad rápidamente evolutiva. En el primer caso será posible continuar con el tratamiento sistémico, que puede asimismo potenciar la acción de la RT, mientras que en el segundo será necesaria la suspensión momentánea si se trata de QT, pudiéndose continuar si se trata de hormonoterapia. Asimismo está indicada la utilización de bifosfonatos desde el inicio del diagnóstico por sus efectos beneficiosos sobre el dolor y el riesgo de fracturas. El más activo y utilizado en la actualidad es el ácido zoledrónico (4 mg en infusión de 15 minutos/3-4 semanas).

METÁSTASIS CEREBRALES-LEPTOMENÍNGEAS

La RT es el tratamiento fundamental cuando se producen metástasis cerebrales, ya que aumenta la supervivencia (de 3 a 6 meses), y mejora los déficits neurológicos en el 50-85% de los pacientes. Se debe realizar una irradiación holocraneal completa, y como sucede en las metástasis óseas, el esquema y la dosis total han sido valorados en estudios randomizados del RTOG (30 Gy/2 ó 3 semanas, 40 Gy/4 semanas, 20 Gy/1 semana), no encontrándose diferencias en el porcentaje de respuestas globales y en la supervivencia (19). Se tiende a administrar dosis superiores y fraccionamientos más convencionales en pacientes con larga expectativa de vida, o después de la cirugía en el caso de metástasis única reseca, pudiéndose objetivar en estos casos

pacientes largas supervivencias. La radiocirugía asociada a la irradiación holocraneal aumenta el control local, aunque no modifica la supervivencia (20).

La afectación leptomeníngea ensombrece aún más el pronóstico, siendo recomendable la administración de QT vía intratecal con fármacos como el metotrexato o la citarabina (21).

Si el estado general del paciente lo permite, se debe asociar tratamiento sistémico, que puede ser hormonal en el caso de receptores hormonales positivos, o quimioterapia si son negativos. Se utilizarán fármacos que atraviesen la barrera hematoencefálica, y además potencien la acción de la RT, como es el caso de la capecitabina, objetivándose en alguna publicación excelentes y duraderas respuestas al tratamiento combinado (22).

METÁSTASIS COROIDEAS

La aparición de metástasis coroideas conlleva un mal pronóstico para las pacientes, con medianas de supervivencia de 6-12 meses, aunque hay un 10% que sobrevive más de 5 años. El tratamiento radioterápico es fundamental para mejorar la sintomatología que se produce, como la pérdida de agudeza visual, o del campo visual, la fotofobia y el dolor. Dosis de 40 Gy/20 fracciones o 30 Gy/10 fracciones, consiguen en la gran mayoría de las pacientes una estabilización o mejoría de la agudeza visual el tiempo restante de vida, con excelente tolerancia. La administración de QT concurrente potencia la respuesta local, incrementando la remisión tumoral, aunque no modifica la supervivencia (23).

TUMORES DIGESTIVOS

CÁNCER DE PÁNCREAS

La resección quirúrgica se considera que es el único tratamiento curativo del adenocarcinoma de páncreas, sin embargo menos del 10% de los pacientes presenta lesiones resecables en el momento del diagnóstico. La mayoría, por lo tanto, no son candidatos a cirugía debido a que presentan lesiones localmente avanzadas o metástasis a distancia. En la enfermedad localmente avanzada, ensayos llevados a cabo por el Grupo de Estudio de Tumores Digestivos Gastrointestinales (GTSG) han demostrado que el tratamiento combinado de radioquimioterapia es más eficaz que la RT o la QT administradas de forma exclusiva, aunque dada la gran agresividad que poseen estos tumores las medianas de supervivencia son muy limitadas y oscilan entre 10-11 meses (24). Estos estudios utilizan el 5-fluouracilo, que es un agente eficaz, potencia la acción de la RT y presenta buena tolerancia. Más recientemente se ha incorporado la gencitabina al ser una droga muy activa en la enfermedad metastásica, y tener un gran poder radiosensibilizante. La dosis máxima cuando se combina con la RT es dependiente del tamaño del campo de irradiación utilizado, y se encuentra en torno a 350 mg/m²/semana. Presenta una mayor incidencia de toxicidad grave aguda

respecto al 5-fluouracilo, y medianas de supervivencia similares, aunque las tasas de resección son levemente superiores a las del 5-fluouracilo (25). Conseguir un aumento en los índices de resección es un aspecto muy importante, ya que los pacientes en los que tras un tratamiento combinado de RT y QT se puede realizar una resección del tumor, obtienen medianas de supervivencia similares a la de los pacientes que presentaban lesiones resecables de inicio (26). También se ha investigado la asociación de gemcitabina con otros fármacos como docetaxel, oxaliplatino, irinotecán, fluoropirimidinas, y parece que no aportan mejorías en la supervivencia o en la calidad de vida. Más recientemente la introducción de agentes moleculares como los inhibidores de los receptores del factor de crecimiento epidérmico (erlotinib) asociados a QT, abren una nueva vía terapéutica en esta patología en la que los tratamientos tradicionales presentan tan limitado beneficio, siendo muy aconsejable la realización de ensayos clínicos para investigar su beneficio.

TUMORES DE LAS VÍAS BILIARES Y DE LA VESÍCULA

Como sucede en la mayoría de los tumores digestivos, también en los tumores de la vía biliar y la vesícula, la resección quirúrgica con márgenes negativos es la única opción terapéutica que asegura una supervivencia a largo plazo. Cuando esto no es posible, el tratamiento que podamos administrar será únicamente con criterios paliativos, y su objetivo fundamental será en primer lugar conseguir una buena calidad de vida, mejorando si es posible la supervivencia, que estará de cualquier modo muy reducida (6-9 meses). Se dispone de varias opciones de tratamiento paliativo: colocación de *stent* por vía endoscópica o percutánea, *bypass* quirúrgicos o la administración de tratamientos oncológicos QT o RT. Entre esta última opción la combinación de radioquimioterapia ofrece los mejores resultados, utilizándose esquemas que incluyen el 5-fluouracilo en infusión continua o bolo. Son candidatos los pacientes que presenten adecuado estado general, y dado que no se ha demostrado un beneficio claro en su administración respecto a otros métodos paliativos, se recomienda su administración dentro de ensayos clínicos (27).

TUMORES DE RECTO

Actualmente las recidivas locoregionales de los tumores rectales son relativamente poco frecuentes debido a los progresos terapéuticos quirúrgicos (escisiones completas del mesorrecto) y oncológicos (tratamientos neoadyuvantes o postoperatorios combinados de radioquimioterapia en estadios II y III), sin embargo cuando ocurren presentan importante sintomatología local (dolor, sangrado, clínica retal o urinaria), que comprometen la calidad de vida de los pacientes y la supervivencia. Por otra parte, aunque la mayoría de los tumores se presentan en estadios susceptibles de resección quirúrgica, hay un grupo que lo hacen con tumores

T4 invadiendo órganos adyacentes o las paredes pélvicas, en donde la cirugía radical curativa con márgenes negativos no es posible. En ambas situaciones, si el paciente no ha sido irradiado previamente, aunque no hay estudios randomizados que definan el tratamiento óptimo, los datos actuales indican que una aproximación terapéutica multidisciplinaria que incluya la radioquimioterapia concurrente, aporta los mejores resultados, obteniéndose respuestas clínicas buenas que permiten llevar a cabo una cirugía potencialmente curativa, con supervivencias a 5 años en torno al 35% (28). Pero incluso si no es posible llevar a cabo la resección quirúrgica por extensión tumoral o problemas médicos coexistentes, se obtiene una excelente paliación de la sintomatología en la mayoría de los casos, si bien sólo el 5% de los pacientes consigue supervivencias a largo plazo. La irradiación normalmente se administra a un volumen pélvico, con técnica cuidadosa, dosis totales de 45 Gy y fraccionamientos clásicos. Posteriormente, si se puede reducir el campo se puede realizar una sobreimpresión al volumen tumoral hasta alcanzar 50 Gy. Esta dosis total se elevará a 54-60 Gy si no es posible llevar a cabo la cirugía y se puede excluir el intestino delgado, para conseguir una mayor duración del control local. Los agentes quimioterápicos más habitualmente utilizados son el 5-fluoruracilo o las flupirimidinas orales como la capecitabina, muy eficaces en esta patología, que presentan un perfil de toxicidad excelente, y poseen sinergismo con la RT potenciando su acción.

CÁNCER DE PULMÓN

La incidencia del cáncer de pulmón representa un problema de salud pública en las sociedades avanzadas. En Estados Unidos la incidencia prevista en 2006 será de 174.470 casos siendo esperables 162.460 muertes por la enfermedad (29); solamente el 15% de todos los pacientes con cáncer de pulmón estará libre de enfermedad a los 5 años del diagnóstico (30). Desgraciadamente con esta demoledora estadística, la gran mayoría de los pacientes con cáncer de pulmón recibirán algún tipo de tratamiento paliativo a lo largo de su enfermedad. En cáncer de pulmón no célula pequeña la utilización de quimioterapia y radioterapia en el manejo primario de la enfermedad está reservado a los estadios IIIA y IIIB irresecables observándose que la utilización de quimioterapia y radioterapia es superior a radioterapia exclusiva (31,33). En estudios más recientes, en estos subgrupos de pacientes se demuestra que la utilización de quimioterapia y radioterapia concurrentes son superiores al empleo de ambas de forma secuencial (34,35). La quimioterapia como arma terapéutica en cáncer de pulmón no célula pequeña gira en torno a la utilización de cisplatino como esquema básico asociado a otros fármacos como (vinorelbina, etopósido o vimblastina). En los casos de recidivas o progresión de la enfermedad y/o metástasis, la utilización de esquemas de tratamientos sistémicos como Avastin® (Bevacizumab) o erlotinib (Tarceva), asociados o no a quimioterapia (taxanos, carboplatino o esquemas con cisplatino), están siendo,

actualmente, ampliamente estudiados, siendo una de sus ventajas que su perfil de toxicidad difiere del de la quimioterapia clásica.

En cáncer de pulmón de célula pequeña con enfermedad limitada, el empleo de radioterapia torácica y quimioterapia concurrentes con esquemas a base de cisplatino o carboplatino asociados a etopósido son el tratamiento estándar en el momento actual. El tratamiento radioterápico sobre el SNC está indicado en los pacientes con respuesta completa, administrándose radioterapia holocraneal con esquemas de 10 x 250 cGy o 10 x 300 cGy.

La utilización de radioterapia paliativa en el cáncer de pulmón en general se suele producir en los siguientes escenarios: metástasis cerebrales, síndrome de vena cava, hemoptisis, obstrucción bronquial, síndrome de compresión medular y metástasis óseas.

METÁSTASIS CEREBRALES

Aproximadamente la mitad de los pacientes con cáncer de pulmón avanzado (NSCLC) desarrollarán en algún momento de su enfermedad metástasis en el sistema nervioso central, y será el primer sitio de recaída en el 15-30% de ellos (36). El manejo de los enfermos con metástasis cerebral única es la cirugía y posterior radioterapia holocraneal o bien la radiocirugía con o sin radioterapia holocraneal adyuvante (30). Las dosis administradas con radiocirugía varían entre 15-26 Gy (37,38). En situaciones de metástasis cerebrales múltiples, el tratamiento más habitual es la administración de radioterapia holocraneal (10 x 300 cGy) asociada o no a dexametasona, dependiendo de la situación clínica del paciente.

SÍNDROME DE VENA CAVA

La dificultad de tratamiento de un síndrome de vena cava florido puede ser espectacular dada la imposibilidad de tratar al paciente en decúbito supino o con plano inclinado. Dependiendo de la expectativa de vida del paciente (enfermedad metastásica múltiple, patologías asociadas, estado general, etc.) podemos recurrir a fraccionamientos de 6 x 400 cGy o 10 x 300 cGy. La utilización de quimioterapia concurrente en estos pacientes muchas veces está sumamente comprometida debido su situación hemodinámica y pobre *performance status*. Si es posible se pueden utilizar esquemas con taxanos asociados a compuestos con platino.

HEMOPTISIS

La presencia de hemoptisis es bastante frecuente en los pacientes con cáncer de pulmón, siendo un síntoma de alarma para el paciente que además de poner en serio riesgo su vida le produce un severo estrés y ansiedad. Bien con radioterapia externa o bien con radioterapia endobronquial (Ir-192 de alta tasa) puede ser paliada de forma eficaz hasta en un 70-80% de las ocasiones.

Generalmente la radioterapia externa se utiliza cuando no existe un punto sangrante subsidiario de realizar radioterapia intrabronquial y además en el manejo del tumor primario no se administró radioterapia torácica. En pacientes ya tratados con radioterapia externa y/o que tiene lesiones endobronquiales susceptibles de ser tratadas con radioterapia endobronquial, se utilizará esta. La utilización de láser endobronquial permite la paliación rápida de síntomas y ayuda a la colocación de la fuente radiactiva cuando existe obstrucción bronquial. Se han empleado esquemas de dosis única 15-20 Gy a 1 cm de la fuente o esquemas fraccionados de 6-7,5 Gy a 1 cm de la fuente, en 4 fracciones, separadas entre sí una semana. Las complicaciones más habituales son: necrosis bronquial, fistulización y neumotórax.

OBSTRUCCIÓN BRONQUIAL

La disnea y mala oxigenación periférica pueden ser súbitamente empeoradas por la obstrucción bronquial aguda produciéndose bien atelectasias segmentarias, lobares o incluso pulmonares. La paliación más rápida puede conseguirse con la utilización de láser endobronquial y colocación de *stent* con o sin radioterapia endobronquial. La utilización como parte del tratamiento de radioterapia endobronquial mejora la paliación al conseguir que la respuesta tumoral sea más duradera. Los esquemas de tratamiento son similares a los anteriores.

COMPRESIÓN MEDULAR

El tratamiento de un paciente con compresión medular es, al igual que el síndrome de vena cava, una urgencia oncológica. La posibilidad de que un paciente sea capaz de atender por sí mismo a su higiene diaria y a la realización procesos fisiológicos intestinales y urinarios sin ayuda, y a mantener una mínima independencia personal, son aspectos cruciales del tratamiento de una compresión medular. Los mejores resultados se consiguen con laminectomía descompresiva y radioterapia de consolidación (10 x 300 cGy vs. 6 x 400 cGy, dependiendo de la expectativa de vida del paciente). El tratamiento debe ser tan precoz como sea posible, ya que el éxito del mismo estará en íntima relación con la capacidad funcional del paciente a su inicio. En numerosas ocasiones, desgraciadamente, el estado general del enfermo no permite la laminectomía, siendo entonces la radioterapia la única opción terapéutica. Usualmente, si el paciente estaba con tratamiento sistémico puede continuar con el mismo sin necesidad de reducir dosis o interrumpirlo.

METÁSTASIS ÓSEAS

Existe una alta frecuencia de metástasis óseas en la evolución de los cánceres de pulmón. El tratamiento radioterápico se administrará tras valorar la sintomato-

logía que produce en el paciente, y la posibilidad de producir complicaciones: por ejemplo, una metástasis poco sintomática en una costilla no requerirá radioterapia pero una metástasis vertebral con peligro de compresión medular, aunque inicialmente sea poco sintomática, requerirá tratamiento precoz. De igual modo, una metástasis con afectación de la cortical de un hueso de carga (fémur, tibia, cótilo) o en huesos largos como el húmero, deberán ser tratadas precozmente debido a la gran impotencia funcional que puede producir su fractura. Son esquemas de tratamiento aceptables 1 x 800 cGy, 1 x 1 Gy, 6 x 400 cGy o 10 x 300 cGy: la elección de uno u otro esquema de tratamiento dependerá de la localización tumoral que se trate, del estado general del paciente y de la esperanza de vida que tenga.

TUMORES GINECOLÓGICOS

La utilización exitosa de quimioterapia concurrente con radioterapia en el cáncer de cérvix avanzado en varios trabajos randomizados (39,43), salvo en uno (44), ha hecho muy atractiva la utilización de quimioterapia y radioterapia concurrentes como terapia paliativa en los tumores ginecológicos. En los anteriores estudios se ha visto que la utilización de un esquema a base de cisplatino semanal i.v. es bien tolerado por las pacientes, siendo moderadas las toxicidades hematológicas y gastrointestinales. Conviene recordar que, en una enferma de más de 45 años, el 50% de la reserva de médula ósea se encuentra en la pelvis, por lo que esquemas de quimioterapia, más agresivos, junto con radioterapia pélvica concurrente podrían producir mayor toxicidad. En cáncer de cérvix se sabe que la duración total del tratamiento radioterápico influye en el control local de la enfermedad, si la duración del mismo aumenta la posibilidad de control local disminuye (45,46), por ello es muy importante que cuando utilicemos quimiorradioterapia con intención paliativa, el esquema de tratamiento con quimioterapia sea tolerado aceptablemente a fin de que la duración del tratamiento radioterápico no se prolongue, lo que influiría, de forma negativa, en la eficacia del tratamiento.

La paliación en tumores ginecológicos se necesita bien por recidiva pélvica o bien por diseminación metastásica. La recidiva pélvica de los tumores ginecológicos puede producir alguna o varias de las siguientes situaciones clínicas: a) dolor pélvico; b) hemorragia vaginal; c) obstrucción ureteral o uretral; d) fistulización véscico-vaginal, recto-vaginal o ambas (cloaca); e) obstrucción linfovascular unilateral o bilateral; y f) afectación ósea por progresión local.

Las recidivas pélvicas de los tumores ginecológicos que no recibieron tratamiento con radioterapia, en su manejo inicial pueden ser rescatadas con la utilización de radioterapia con o sin quimioterapia concurrente. Es de vital importancia determinar claramente el tipo de recidiva ante la que nos encontramos, que a saber, pueden ser las siguientes: a) recidiva vaginal exclusiva; b) vaginal con diversos grados de afectación del paracolpιο o parametrio; o c) recidiva pélvica pura sin afecta-

ción de la vagina. Las recidivas vaginales exclusivas con poca carga tumoral y prueba de imagen negativa (CT/RMN), pueden ser rescatadas de forma exitosa con radioterapia endocavitaria bien con moldes vaginales personalizados [Chassagne (47)] cargados con fuentes de Cs-137 de baja tasa de dosis, administrándose una dosis de 30-35 Gy a 0,5 cm de la superficie del molde en 2 aplicaciones separadas 3-4 semanas entre sí, o bien utilizando un cilindro vaginal cargado con Ir 192 de alta tasa de dosis realizándose un fraccionamiento de 5-6 x 500 cGy, separada cada aplicación una semana.

Las recidivas pélvicas con recidiva vaginal asociada se manejarán, siempre que sea posible, con quimio-radioterapia concurrente. El esquema de quimioterapia será cisplatino a 40 mg/m² i.v. una vez por semana, de forma concurrente con la radioterapia externa. La dosis de radioterapia externa será de 46-50 Gy a pelvis a fraccionamiento clásico (5 x 200 ó 5 x 180 cGy). En casos de afectación vaginal se sobreimpresionará con radioterapia endocavitaria (bien con molde vaginal personalizado 16-20 Gy, a 0,5 cm de la superficie del molde, en una sola aplicación con Cs-137 de baja tasa de dosis, o 2-3 fracciones de 500 cGy, una vez por semana con cilindro vaginal cargado con Ir 192 de alta tasa de dosis). Si en la exploración bajo anestesia hubiera sospecha de persistencia tumoral parametrial se realizaría sobreimpresión parametrial (16-20 Gy a fraccionamiento clásico) protegiendo el centro de pelvis con un bloque conformado de cerrobend. En las recidivas pélvicas sin compromiso vaginal se realizará tratamiento concurrente con quimioterapia y radioterapia sobre pelvis, igual que antes, y sobreimpresión sobre la zona tumoral con campos conformados y dosimetría 3D, con escalada de dosis hasta 66-70 Gy.

Si la recidiva pélvica se produce en enfermas ya tratadas con radioterapia, el rescate con un nuevo tratamiento radioterápico pocas veces puede realizarse, si bien una situación especial son las recidivas vaginales puras en las que pueda ser factible la reirradiación con radioterapia endocavitaria con fin curativo. En el resto de las situaciones las enfermas se manejarán con quimioterapia de intención paliativa y en casos muy seleccionados en los que sea factible con exanteración pélvica.

No obstante, existe experiencia en la irradiación paliativa de pacientes con una pobre esperanza de vida, que presentan dolor y/o hemorragia vaginal y/o flujo serosanguinolento, administrándose dosis de 10 Gy en sesión única o de 2 x 10 Gy, separadas entre sí 4 semanas, siendo los resultados aceptables en términos de paliación 90% de respuestas en el cese del sangrado vaginal y 39% en el cese del flujo serosanguinolento, siendo el tiempo medio hasta la progresión de los síntomas de 6 meses y hasta la muerte de las pacientes de 9 meses (48).

CORRESPONDENCIA:

Eduardo Lanzós González
Servicio de Oncología Radioterápica
Hospital Universitario 12 de Octubre
Ctra. de Andalucía, km 9,1
28041 Madrid
e-mail: elanzos@salud.madrid.org

BIBLIOGRAFÍA

1. www.cancer.org
2. Diccionario Enciclopédico Ilustrado de Medicina Dorland. 26ª ed. Vol. 3. Madrid: Interamericana/Saunders; 1986.
3. Steel GG. Terminology in the description of drug-radiation interactions. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1979; 5: 1145-50.
4. Nguyen KH, Horwitz EM, Hanlon AL, et al. Does short-term androgen deprivation substitute for radiation dose in the treatment of high-risk prostate cancer? *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2003; 57: 377-83.
5. Masui H, Kawamoto T, Sato JD, et al. Growth inhibition of human tumor cells in athymic mice by anti-epidermal growth factor receptor monoclonal antibodies. *Cancer Res* 1984; 44: 1002-7.
6. Mendelsohn J. Growth factor receptors as targets for antitumor therapy with monoclonal antibodies. *Prog Allergy* 1988; 45: 147-60.
7. Balaban N, Moni J, Shannon M, et al. The effect of ionizing radiation on signal transduction Antibodies to EGF receptor sensitize A431 cells to radiation. *Biochim Biophys Acta* 1996; 1314: 147-56.
8. Schmidt-Ullrich RK, Mikkelsen RB, Dent P, et al. Radiation-induced proliferation of the human A431 squamous carcinoma cells is dependent on EGFR tyrosine phosphorylation. *Oncogene* 1997; 15: 1191-7.
9. Sheridan MT, O'Dwyer T, Seymour CB, et al. Potential indicators of radiosensitivity in squamous cell carcinoma of the head and neck. *Radiat Oncol Invest* 1997; 5: 180-6.
10. Akimoto T, Hunter NR, Buchmiller L, et al. Inverse relationship between epidermal growth factor receptor expression and radiosensitivity of murine carcinomas. *Clin Cancer Res* 1999; 5: 2884-90.
11. She YH, Lee F, Chen J, et al. The epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitor ZD1839 selectively potentiates, radiation response of human tumors in nude mice, with a marked improvement in therapeutic index. *Clin Cancer Res* 2003; 9: 3773-8.
12. Shintani S, Li C, Mihara M, et al. Enhancement of tumor radioresponse by combined treatment with gefitinib (Iressa, ZD1839), an epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitor, is accompanied by inhibition of DNA damage repair and cell growth in oral cancer. *Int J Cancer* 2003; 107: 1030-7.
13. Solomon B, Hagekyriakou J, Trivett MK, et al. EGFR blockade with ZD1839 ("Iressa") potentiates the antitumor effects of single and multiple fractions of ionizing radiation in human A431 squamous cell carcinoma. *Epidermal growth factor receptor. Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2003; 55: 713-23.
14. Nyati MK, Maheshwari D, Hanasoge S, et al. Radiosensitization by Pan ErbB inhibitor CI-1033 in vitro and in vivo. *Clin Cancer Res* 2004; 10: 691-700.
15. Zhou H, Kim YS, Peletier A, et al. Effects of the EGFR/HER2 kinase inhibitor GW572016 on EGFR- and HER2-overexpressing breast cancer cell line proliferation, radiosensitization, and resistance. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2004; 58: 344-52.

16. Chinnaiyan P, Huang S, Vallabhaneni G, et al. Mechanisms of enhanced radiation response following epidermal growth factor receptor signaling inhibition by erlotinib (Tarceva). *Cancer Res* 2005; 65: 3328-35.
17. Lipton A. Management of bone metastases in breast cancer. *Curr Treat Options Oncol* 2005; 6 (2): 161-71.
18. Blitzer P. Reanalysis of the RTOG study of the palliation of symptomatic osseous metastasis. *Cancer* 1985; 55: 1468.
19. Borgelt B, Gelber R, Kramer S, et al. The palliation of brain metastasis. Final report of the first two studies by the Radiation Therapy Oncology Group. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1980; 6: 1.
20. Kondziolka D, Patel A, Lunsford LD, et al. Stereotactic radiosurgery plus whole brain radiotherapy versus radiotherapy alone for patients with multiple brain metastases. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1999; 45: 427.
21. Berg SL, Chamberlain MC. Current treatment of leptomeningeal metastases: Systemic chemotherapy, intrathecal chemotherapy and symptom management. *Cancer Treat Res* 2005; 125: 121-46.
22. Hikino H, Yamada T, Johbara K, et al. Potencial role of chemoradiation with oral capecitabine in a breast cancer patient with central nervous system relapse. *The Breast* 2006; 15: 97-9.
23. Wiegel T, Bottke D, Kreusel KM. External beam radiotherapy of choroidal metastases – final results of a prospective study of the German Cancer Society (ARO 95-08). *Radiation Therapy and Oncology* 2002; 64 (1): 13-8.
24. Gastrointestinal Tumor Study Group. Treatment of locally unresectable carcinoma of the páncreas: Comparison of combined-modality therapy (chemotherapy plus radiotherapy) to chemotherapy alone. *J Natl Cancer Inst* 1998; 80: 751.
25. Crane CH, Abbruzzese JL, Evans DB, et al. Is the therapeutic index better with gemcitabine based chemoradiation than with 5-fluorouracil based chemoradiation, in locally advanced pancreatic cancer? *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002; 52: 1293.
26. Cunha A, Rault A, Laurent C, et al. Surgical Resection after Radiochemotherapy in Patients with Unresectable Adenocarcinoma of the Pancreas. *J Am College Surgeons* 2005; 201 (3): 359-65.
27. Singhal D, van Gulik TM, Gouma DJ. Palliative management of hilar cholangiocarcinoma. *Surg Oncol* 2005; 14 (2): 59-74.
28. Lorchel F, Crehange G, Dumas JL, et al. Locoregional recurrent rectal cancer: The place of radiotherapy. *Bull Cancer* 2004; 91 (11): 833-8.
29. Jemal A, Siegel R, Ward E, et al. Cancer Statistics, 2006. *Cancer J Clin* 2006; 56: 106-30.
30. Ettinger D, Johnson B. Update: NCCN small cell and non-small cell lung cancer Clinical Practice Guidelines. *J Natl Compr Canc Netw* 2005; 3 (Supl. 1): S17-21.
31. Dillman RO, Seagren SL, Propert KJ, et al. A randomized trial of induction chemotherapy plus high-dose radiation versus radiation alone in stage III non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 1990; 323 (14): 940-5.
32. Le Chevalier T, Arriagada R, Quoix E, et al. Radiotherapy alone versus combined chemotherapy and radiotherapy in nonresectable non-small-cell lung cancer: First analysis of a randomized trial in 353 patients. *J Natl Cancer Inst* 1991; 83 (6): 417-23.
33. Dillman RO, Seagren SL, Herndon J, et al. A randomized trial of induction chemotherapy plus high-dose radiation versus radiation alone in stage III non-small-cell lung cancer: Five-year follow-up of cancer and leukemia group B (CALGB) 8433 trial. *Proc Am Soc Clin Oncol* 1993; 12: 329.
34. Furuse K, Fukuoka M, Kawahara M, et al. Phase III study of concurrent versus sequential thoracic radiotherapy in combination with mitomycin, vindesine, and cisplatin in unresectable stage III non small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 1999; 17: 2692-9.
35. Curran WJ, Scott CB, Langer CJ, et al. Long-term benefit is observed in a phase III comparison of sequential vs. concurrent chemo-radiation for patients with unresected stage III nscl: RTOG 9410. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2003; 22: 621.
36. Stuschke M, Eberhardt W, Pottgen C, Stamatis G, Wilke H, Stuben G, et al. Prophylactic cranial irradiation in locally advanced non-small-cell lung cancer after multimodality treatment: Long-term follow-up and investigations of late neuropsychologic effects. *J Clin Oncol* 1999; 17 (9): 2700-9.
37. Whyte RI, Crownover R, Murphy MJ, Martin DP, Rice TW, DeCamp MM, et al. Stereotactic radiosurgery for lung tumors: Preliminary report of a phase I trial. *Ann Thorac Surg* 2003; 75 (4): 1097-101.
38. Hof H, Herfarth KK, Munter M, Hoess A, Motsch J, Wannemacher M, et al. Stereotactic single-dose radiotherapy of stage I non-small-cell lung cancer (NSCLC). *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2003; 56 (2): 335-41.
39. Keys HM, Bundy BN, Stheman FB, et al. Cisplatin, radiation, and adjuvant hysterectomy compared with radiation and adjuvant hysterectomy for bulky stage IB cervical carcinoma. *N Engl J Med* 1999; 340: 1154-60.
40. Morris M, Eifel PJ, Lu J, Grigsby PW, et al. Pelvic radiation with concurrent chemotherapy compared with pelvic and para-aortic radiation for high risk cervical cancer. *N Engl J Med* 1999; 340: 1137-43.
41. Rose P, Bundy BN, Watkins EB, et al. Concurrent cisplatin-based radiotherapy and chemotherapy for locally advanced cervical cancer. *N Engl J Med* 1999; 349: 1144-51.
42. Whitney CW, Sause, Bundy BN, Malfetano JH, et al. Randomized comparison of fluorouracil plus cisplatin versus hydroxyurea as an adjunct to radiation therapy in stage IIB-IVA carcinoma of the cervix with negative para-aortic lymph nodes: A gynecologic oncology group and southwest oncology group study. *J Clin Oncol* 1999; 17 (5): 1339-48.
43. Peters A, Liu PY, Barret RJ, et al. Comparación entre la administración simultánea de quimioterapia y radioterapia pélvica y radioterapia pélvica exclusivamente como terapia adyuvante tras la cirugía radical en el cáncer de cuello uterino de estadio inicial y alto riesgo. *J Clin Oncol* 2000; 18: 1606-13.
44. Pearcey RG, et al. National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group: Randomized Trial: Concurrent CDDP+RT vs. RT alone for patients with locally advanced cervix cancer. *ASCO* 20-23 mayo 2000.
45. Pérez CA, Grigsby PW, Castro-Vita H, et al. Impact of prolongation of irradiation and tumor size in carcinoma of uterine cervix. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1994; 30: 191.
46. Lanciano RM, Pajak TF, Martz K, et al. The influence of treatment time on outcome for squamous cell cancer of the uterine cervix treated with radiation: A patterns-of care study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1993; 25-391.
47. Chassagne D, Gerbaulet A, Cosset JM. Diagnostic value of vaginal mouldings in uterine cancer *J Radiol* 1979; 60 (5): 371-3.
48. Onsrud M, Hagen B, Strickert T. 10-Gy single-fraction pelvic irradiation for palliation and life prolongation in patients with cancer of the cervix and corpus uteri. *Gynecol Oncol* 2001; 82 (1): 167-71.

Toxicidades y tratamiento de soporte de la radioquimioterapia aplicados a los tumores de cabeza y cuello

A. CARMONA, J. A. CORONA¹, F. AYALA, J. VELASCO², P. ESCOBAR², M. DE LAS HERAS¹

Servicio de Oncología Médica y Hematología. Hospital Universitario Morales Meseguer. Murcia. ¹Servicio de Oncología Radioterápica. Hospital Clínico San Carlos. Madrid. ²Servicio de Oncología Radioterapia. Instituto Oncológico del Sureste. Murcia

RESUMEN

La intensificación terapéutica, sobre todo en radioquimioterapia concurrente o simultánea, posee un aspecto muy negativo y que debe ser valorado, por lo que significa en incumplimiento de los tratamientos, morbilidades, calidad de vida e incluso mortalidad, y son los efectos secundarios, tanto agudos como tardíos. La evaluación de estos efectos y los tratamientos de soporte aplicados son decisivos en el éxito del tratamiento combinado. El paradigma de este problema lo representan los tumores de cabeza y cuello en los que los tratamientos continuos de soporte deben de instaurarse desde el principio.

PALABRAS CLAVE: Tumores de cabeza y cuello. Quimiorradioterapia. Toxicidades agudas. Tratamiento de soporte. Calidad de vida.

ABSTRACT

Therapeutic intensification, mainly in concurrent or simultaneous radiochemotherapy treatments, has a main negative aspect that should be evaluated: Acute and delayed secondary effects. These side effects can have a significant impact on the uncompleted treatments' ratio, morbidity and quality of life of our patients including mortality. The evaluation of these effects and the applied support treatments are imperative in the success of the combined treatment. The paradigm of this problem is head and neck tumors in which continuous support treatment must be established from the beginning.

KEY WORDS: *Head and neck tumors. Chemoradiation. Acute toxicities. Palliative treatments. Quality of life.*

INTRODUCCIÓN

Los avances en el tratamiento del cáncer, particularmente con los tratamientos más intensivos administrados en la actualidad, han incrementado la supervivencia desde el 39% conseguido en la década de los sesenta hasta casi el 60% en la actualidad (1). No obstante paralelamente hay un incremento de las toxicidades, sobre todo cuando se utiliza la modalidad interdisciplinaria, que supone sumar eficacia, los efectos secundarios también se incrementan.

Las complicaciones secundarias a los tratamientos oncológicos las podemos agrupar por el tiempo de aparición tras la aplicación.

En España, la tasa anual de tumores de cabeza y cuello (TCC) es de 25,7 casos por 100.000 habitantes/año (1). El tratamiento de estas neoplasias ha mejorado en la

última década, a costa de un importante aumento de los efectos tóxicos: el tratamiento se asocia a dolor, nutrición deficiente, estancias hospitalarias prolongadas, aumento de los costes e infecciones potencialmente mortales.

Por otra parte, la tasa de supervivencia a 5 años puede alcanzar el 20-60% y por lo tanto, además hay que tener en cuenta la toxicidad crónica, como la xerostomía, que puede tener impacto en la calidad de vida del paciente, en áreas como la relación social y familiar.

De manera sintética, las repercusiones del tratamiento de estas neoplasias se sustentan en los siguientes pilares:

—La edad media de los pacientes es de 65 años y por tanto, la comorbilidad es frecuente. La desnutrición, el consumo de alcohol y los problemas sociales tienen una alta prevalencia.

—El 60% de estos pacientes tiene una enfermedad localmente avanzada al diagnóstico (estadios AJCC III-IV). La radioquimioterapia simultánea ha demostrado un beneficio en la supervivencia de hasta un 18% (2), y permite potencialmente la preservación de la laringe.

—El beneficio se produce a coste de un aumento de la toxicidad aguda y crónica. Diversos ensayos han comunicado tasas de toxicidad hematológica grado 3-4 del 47%, de mucositis grado 3-4 del 43% y un 5% de muertes tóxicas (3).

—En la zona diana de estos tratamientos se desarrollan funciones básicas del ser humano como la fonación, la respiración o la deglución.

—No obstante, a largo plazo se ha constatado de forma homogénea una mejora en la calidad de vida de los pacientes tratados con radioquimioterapia y preservación de órgano (4). Este hecho es notorio en los dominios social, emocional, físico y de relación.

IMPLICACIONES PRONÓSTICAS DEL TRATAMIENTO DE SOPORTE Y REPERCUSIÓN EN LA CALIDAD DE VIDA

Diversos estudios han confirmado que durante el tratamiento con radioquimioterapia, las toxicidades agudas son severas y comprometen la calidad de vida de los enfermos en prácticamente todos sus dominios (5). Durante la terapia se produce un detrimento del estado funcional, más del 90% de los pacientes tiene mucositis de cualquier grado, el dolor está presente en el 75% de los casos y el 66% tiene dificultad para masticar y para tragar (6). Aproximadamente el 27% de los pacientes tiene que ser ingresado con una estancia media de 6 días (7). Un mes después del tratamiento, la astenia sigue presente hasta en el 65% de los casos, las alteraciones emocionales en el 95%, la hiporexia en el 85%, el dolor en el 65% y las dificultades para alimentarse son prácticamente universales. En el transcurso de los meses posteriores estos problemas mejoran de forma paulatina. Por ejemplo, a los 6 meses del tratamiento las limitaciones para realizar actividades de la vida cotidiana han descendido del 70 al 25%; la hiporexia mejora del 85 al 25%, aunque el dolor crónico y el estado de ánimo pueden tardar un poco más en mejorar. Globalmente, a los seis meses la calidad de vida de los pacientes ha mejorado, aunque sin retornar completamente a sus niveles basales. El 65% de los pacientes todavía refiere xerostomía, disgeusia y dificultades para pronunciar y masticar (8). Finalmente, al año del tratamiento la mayoría de síntomas se han resuelto, si bien la xerostomía, la disgeusia y la dificultad para comer sólidos pueden ser complicaciones duraderas en el 58, 32 y 82% respectivamente (9). La xerostomía a veces recibe poca importancia en los ensayos clínicos porque no se considera una toxicidad limitante de dosis, pero para los pacientes es una de las preocupaciones más importantes. La aspiración broncopulmonar también puede persistir de forma crónica en un 68% de pacientes (10). Ello puede condicionar la necesidad de una sonda de alimentación permanente.

El tratamiento de soporte desempeñaría tres funciones en los TCC:

—Asegurar la eficiencia de los protocolos de radioquimioterapia, al evitar retrasos o suspensiones, que podrían desembocar en la repoblación tumoral.

—Neutralizar las complicaciones potencialmente graves para la vida de los pacientes: p. ej. las neumonías por broncoaspiración.

—Mejorar la calidad de vida, durante y tras los tratamientos.

¿QUÉ IMPLICA LA TOXICIDAD SOBRE LAS MUCOSAS EN LOS TCC?

El tratamiento simultáneo con radioquimioterapia produce mucositis grado 3-4 en el 50-77% de los pacientes (11,12). La mucositis es la principal toxicidad limitante de dosis, y es responsable de frecuentes retrasos y suspensiones de tratamientos (13), que comprometen su eficacia y los hacen menos coste-efectivos.

Históricamente la mucositis ha sido considerada el resultado directo de una acción lesiva de la radioquimioterapia sobre las células madre del epitelio (14). Esta visión lineal de la mucositis recientemente se ha refinado, al conocerse la participación de complejos fenómenos citológicos y moleculares que amplificarían el daño provocado por la radiación (15). Según este modelo, los radicales libres pueden afectar al ADN de forma directa e indirecta. Este último caso se produce a través de la activación de NF-kappa B, que ocasiona una regulación al alza en la expresión de numerosos genes, con aumento local de citocinas como TNF-alfa, interleucina-1 e interleucina-6, que actúan como amplificadores del daño celular. El papel de la activación de NF-kappa B es muy interesante ya que actúa de forma paradójica, pues normalmente es un agente antiapoptótico. Esta peculiaridad podría permitir el desarrollo de estrategias citoprotectoras, sin pérdida de eficacia antitumoral (16). El endotelio, la matriz extracelular, los esfingolípidos y la vía de las prostaglandinas son otros actores significativos en este proceso. Una vez establecida la disrupción de barreras, la colonización por flora polimicrobiana podría desempeñar algún papel, quizá estabilizando lesiones preexistentes o incluso provocando lesiones invasivas en el caso de neutropenia.

Por otra parte, cada vez se tiene más conocimiento sobre la importancia de determinados polimorfismos genéticos, en la susceptibilidad individual a la radioquimioterapia. De esta forma, en un futuro se podrían diseñar tratamientos a la medida de cada paciente, en función de la predisposición a desarrollar toxicidad grave ante determinados fármacos (17).

¿QUÉ ESTRATEGIAS TERAPÉUTICAS SE HAN UTILIZADO PARA PREVENIR LA TOXICIDAD DE LAS MUCOSAS?

En las últimas décadas se ha investigado mucho sobre la mucositis. Para tratar de prevenir la toxicidad aguda y crónica se han ensayado diversas estrategias, aunque no hay una evidencia fuerte de que ninguna sea claramente útil (18). La mayoría de los ensayos presen-

tan escaso poder estadístico, se han llevado a cabo en una sola institución o adolecen de alguna limitación metodológica: dudas sobre el encubramiento, diferente terminología, no se evalúa la calidad de vida o no se realiza un seguimiento a largo plazo, etc. Muchas veces sólo se dispone de un estudio, y cuando son múltiples los resultados suelen ser contradictorios. Tanto por su frecuencia como por los nuevos conocimientos sobre su biología molecular, la mucositis sigue siendo un campo abonado para la investigación clínica, de la que se resumen sus principales hallazgos.

AMIFOSTINA

A principios de los 80, se desarrolló este compuesto como radioprotector en caso de conflicto nuclear. La amifostina es un profármaco que se incorpora de forma selectivamente más eficiente en tejidos sanos que en tejidos tumorales (19). Tras ser metabolizada por las fosfatasa alcalinas de la membrana celular, su forma activa es capaz de detoxificar los metabolitos activos de cisplatino y de captar radicales libres generados por la radiación. En los últimos años se han publicado diversos ensayos randomizados sobre su efecto citoprotector, con resultados contradictorios. La amifostina parece eficaz para reducir la xerostomía aguda y crónica, pero su papel en la profilaxis de mucositis es más controvertido.

El estudio de Brizel (20) randomizó a 315 pacientes con TCC a recibir radioterapia sólo o radioterapia precedida de amifostina. Se observó una disminución significativa en la tasa de xerostomía aguda de grado ≥ 2 (del 78 al 51%, $p < 0,0001$), y de xerostomía crónica grado ≥ 2 (del 57 al 34%, $p = 0,002$), en el grupo de amifostina.

En cuanto a la mucositis, diversos ensayos en pacientes tratados con radioquimioterapia indican un beneficio al añadir amifostina (21-23), pero esta diferencia no se mantiene en todas las experiencias (24-26). Un metanálisis (27) calculó que amifostina disminuye de forma significativa el riesgo de mucositis (OR: 0,44; 95% CI: 0,30-0,65; $p < 0,0001$), de xerostomía aguda (RR: 0,24) y de xerostomía crónica (RR: 0,33), con un aumento en la tasa de respuestas completas (OR: 1,81), de lo que se dedujo que amifostina no protegía el tejido tumoral. Sin embargo, este último punto no está completamente zanjado, pues se ha estimado que para demostrar una disminución en la supervivencia del 5% se requieren al menos 1.200 pacientes (28). Por otra parte, otras revisiones sistemáticas concluyen que la evidencia a favor del uso de amifostina es inconsistente (29). ASCO, en su última revisión recomienda el empleo de amifostina para prevenir la xerostomía aguda y crónica, pero reconoce que no existen datos suficientes en la protección frente a mucositis (30). Por otra parte se trata de un fármaco caro, aunque se ha sugerido que su uso podría ser coste-efectivo al disminuir la carga del tratamiento de soporte (31).

FACTORES DE CRECIMIENTO (GM-CSF Y PALIFERMIN)

Una serie de casos (32) que empleó controles retrospectivos encontró que GM-CSF podía disminuir la severidad de las úlceras orales y aliviar el dolor. Sin embargo, un estudio randomizado no confirmó este hallazgo (33). El uso de factores de crecimiento de keratinocitos (K-CSF) puede disminuir la duración y severidad de la mucositis asociada a diversas neoplasias. Por ejemplo, un estudio (34) con 106 pacientes con enfermedades hematológicas tratadas con quimioterapia intensiva encontró que la incidencia de mucositis grado 3-4 en el brazo de K-CSF (palifermin) fue del 63 *versus* 98% en la rama con placebo ($p < 0,001$). Los hallazgos son muy interesantes porque además se redujo la tasa de neutropenias febriles (75 *versus* 92%) y hubo una tendencia a la disminución de la tasa de bacteriemias.

El principal problema en tumores epiteliales como TCC es que algunos estudios preclínicos que han evaluado el efecto paracrino de K-CSF, sugieren resistencia a los tratamientos (35) y supervivencia de las células tumorales (36).

OTROS

—Un estudio retrospectivo (37) sugirió que el uso de pilocarpina durante la radioterapia podría disminuir la xerostomía crónica. Sin embargo, no se ha podido demostrar de forma prospectiva (38) que la prevención de la hiposalivación con pilocarpina mejorara la calidad de vida o disminuyera la mucositis, en contraste con la eficacia de este fármaco en la xerostomía establecida.

—Dos ensayos han demostrado que la profilaxis con cubitos de hielo es útil para disminuir la toxicidad oral por 5-FU (39,40). No obstante, no hay datos que confirmen su utilidad en el contexto de la radioquimioterapia.

—Se han realizado cuatro ensayos con sucralfato, en pacientes con TCC tratados con radioterapia, con resultados contradictorios (41-44), por lo que no hay pruebas que confirmen o descarten su utilidad.

—La benzinamida es un inhibidor de ciclooxigenasa (AINE). Existe un único ensayo con 36 pacientes que sugiere un efecto protector (45).

—Un estudio randomizado con prednisona oral encontró que se redujera la intensidad o la duración de la mucositis, aunque las interrupciones de forma no significativa fueron más cortas en el brazo que recibió corticoides.

—Hay dos ensayos (46,47) que sugieren que el uso de enzimas hidrolíticas puede disminuir la severidad de la mucositis, en pacientes con TCC tratados con radioterapia. Las enzimas proteolíticas tienen efecto analgésico y antiinflamatorio y podrían degradar las citocinas implicadas en la amplificación del daño provocado por los radicales libres.

—La glutamina es un aminoácido que desempeña un importante papel en el mantenimiento del epitelio intestinal. Su administración podría limitar la activación de NF-kappa B. Los estudios sobre prevención de estomatitis secundaria a quimioterapia son contradictorios.

Sólo hay un pequeño estudio piloto en pacientes con TCC tratados con radioterapia (48) en el que glutamina parece que se disminuye la severidad y duración de la mucositis. Futuros ensayos con glutamina en pacientes tratados con radioquimioterapia son necesarios para aclarar su verdadera significación.

—La colonización por virus herpes simple ha sido propuesta en la etiopatogenia de la mucositis aguda (49). No obstante, aciclovir no ha demostrado un efecto beneficioso en la prevención de úlceras orales secundarias a radioterapia o quimioterapia (50).

—Por otra parte, dos ensayos han evaluado el uso de antibióticos tópicos para prevenir la mucositis. En el estudio de Symonds (51), se randomizó a 275 pacientes a tomar una pastilla con anfotericina, polimixina y tobramicina *versus* placebo. Se observó una reducción en la tasa de mucositis en los enfermos que tomaron los antibióticos. De forma interesante, los pacientes con cultivos positivos para bacilos gram negativos y levaduras tuvieron mucositis más severas. El estudio de Wijers (52) empleó una pasta con la misma mezcla de antibióticos. No se pudo demostrar ninguna diferencia entre los grupos, a pesar de que los pacientes que tomaron los antibióticos tuvieron una tasa menor de cultivos positivos. El metanálisis combinado del grupo Cochrane mostró un discreto beneficio del uso combinado de antibióticos tópicos (18).

—En cuanto a los antisépticos, el uso de clorhexidina no disminuyó la incidencia de mucositis (53). Un pequeño estudio con povidona yodada mostró una disminución en la incidencia y severidad de la mucositis (54).

—En los años 80 se sugirió que alopurinol podría ser un modulador de la toxicidad de 5-FU (55). El fundamento consistía en que el principal metabolito de alopurinol, oxipurinol, inhibe la enzima orotidina-5'-fosfato descarboxilasa, con acumulación intracelular de uno de sus sustratos, el ácido orotidílico. Este compete con 5-FU, como sustrato de la enzima uridin-5'-monofosfato sintetasa. Estudios no randomizados sugirieron que alopurinol era capaz de disminuir la toxicidad oral de 5-FU (56). Posteriormente se llevaron a cabo pequeños estudios randomizados de diseño cruzado que evaluaron el papel protector de enjuagues de alopurinol en pacientes que recibían 5-FU. El estudio de Donoso (57) fue positivo, pero el de Loprinzi (58) no mostró diferencias significativas entre los grupos. Además, no hay evidencia alguna de que los enjuagues de alopurinol protejan de la mucositis inducida por radiaciones.

—El zinc es un nutriente esencial que contribuye al mantenimiento de los epitelios. El zinc induce la síntesis de metalotioneína que es un potente antioxidante y es capaz de estabilizar la estructura del ADN y de las organelas celulares. Dos estudios randomizados han demostrado que la suplementación de zinc puede posponer la aparición de mucositis y disminuir su severidad (59,60). Por tanto, los suplementos con sulfato de zinc constituyen una estrategia prometedora.

—Otros productos estudiados han sido: vitaminas A y E, sulfato de zinc, pentoxifilina, talidomida, melatonina, crioterapia, laserterapia, camomila y peróxido de hidrógeno.

¿CÓMO SE MANEJAN LAS COMPLICACIONES ESTABLECIDAS DE LA RADIOQUIMIOTERAPIA?

MUCOSITIS

—El tratamiento sintomático de la mucositis debe incluir la modificación de la dieta, higiene oral y el uso de anestésicos tópicos (61).

—Existen diferentes soluciones preparadas en forma de fórmulas magistrales. En general, estas soluciones incluyen diferentes combinaciones de un anestésico como la lidocaína 2%, difenhidramina (para secar la mucosa), dexametasona, nistatina y un antibiótico tópico como tetraciclina.

—Los cambios dietéticos se basan en evitar las comidas picantes, ácidas, las bebidas alcohólicas o los sólidos afilados (p. ej. las patatas fritas).

—Es importante diagnosticar y tratar correctamente las sobreinfecciones bacterianas, fúngicas o herpéticas.

—Las soluciones con sucralfato se utilizan con frecuencia, aunque no hay evidencia de que sean útiles (62).

—Estudios pilotos habían sugerido que la administración de GM-CSF vía subcutánea o tópica, al comenzar a sentir dolor, podría reducir de forma significativa la severidad de la mucositis (63). Sin embargo, ello no se ha podido confirmar de forma prospectiva (64), como ocurrió en el contexto de la profilaxis.

—Se piensa que el extracto placentario humano estimula la regeneración del epitelio. Un estudio randomizado sugiere que esta estrategia puede ser efectiva para tratar la mucositis por radioterapia (65). Estos resultados precisan confirmación (66).

—Las inmunoglobulinas polivalentes pueden mejorar la inmunidad de la mucosa y tener un papel antiinflamatorio. Un único ensayo refiere que este tratamiento podría ser útil (67), pero como en el caso anterior, estos resultados han de confirmarse.

—En la mayoría de las ocasiones se requieren opiáceos mayores para controlar el dolor.

—La nutrición parenteral total ha de contemplarse si se estima que la mucositis grado 4, con imposibilidad absoluta para ingerir sólidos o líquidos, va a extenderse durante más de 7-10 días.

XEROSTOMÍA CRÓNICA

—Aunque la xerostomía puede mejorar con el tiempo, con frecuencia se convierte en un problema duradero y permanente (9).

—Diversos preparados comercializados como saliva artificial pueden aliviar la sequedad de forma temporal, aunque en general los pacientes necesitan enjuagarse la boca con agua de forma permanente.

—Los estímulos para la salivación pueden ser gustatorios, táctiles y farmacológicos. Los sabores ácidos o amargos estimulan la salivación de forma más eficiente que los azúcares. Los sialogogos farmacológicos tienen como objetivo el estímulo de la glándula salivar residual. Un estudio (68) randomizó a 207 pacientes a recibir pilocarpina 5 ó 10 mg *versus* placebo. Con la dosis

de 5 mg cada 8 horas, la sequedad oral mejoró en el 54 frente al 25% del grupo con placebo ($p = 0,003$). De la misma forma mejoró el confort y el habla. El principal efecto adverso fue la sudoración, pero no hubo efectos tóxicos graves. No está claro cuándo hay que iniciar el tratamiento con pilocarpina, durante la radioterapia o con la xerostomía ya establecida.

—Cevimeline es un nuevo parasimpaticomimético que se está investigando en la xerostomía inducida por radioquimioterapia, ya que presenta alta afinidad por los receptores muscarínicos de la glándula salivar, pero escasa por los receptores del corazón y otras localizaciones.

—Amisfostina ha sido capaz de disminuir la tasa de xerostomía grado 3-4 en un 40% (18), por lo que ha sido aprobada en esta indicación.

COMPLICACIONES INFECCIOSAS

El tratamiento combinado con radioquimioterapia produce de forma significativa más complicaciones infecciosas que la radioterapia sólo (14 *versus* 4%) (11). Los dos motivos más importantes son la neutropenia y la alteración de los mecanismos deglutorios que puede provocar neumonías por aspiración broncopulmonar.

La candidiasis oral es la infección más frecuente en pacientes tratados con radioquimioterapia (69). El tratamiento correcto con fluconazol o nistatina es importante porque la candidiasis puede empeorar la mucositis. También pueden ocurrir reactivaciones del virus herpes simple (70).

Las zonas hipovascularizadas como úlceras, colgajos, fístulas o lesiones por radionecrosis pueden ser asiento de infecciones bacterianas polimicrobianas, que precisan tratamiento sistémico con antibióticos y en ocasiones desbridaje quirúrgico. La necrosis tisular y la posterior sobreinfección bacteriana es una complicación importante en los pacientes tratados con radioquimioterapia. Generalmente se manifiestan como lesiones necróticas en la mucosa oral, que no cicatrizan con el paso del tiempo. La desnutrición, el consumo de alcohol, el estadio avanzado, el tipo de cirugía y el uso de tubos de drenaje son los principales factores predisponentes para el desarrollo de infecciones bacterianas en estos pacientes (71). Las caries son también un problema frecuente, por la pérdida de mineralización dentaria y la reducción de la saliva. Se recomiendan los enjuagues con clorhexidina y compuestos fluorados para tratar de disminuir los niveles de *Lactobacillus* y de *Streptococcus mutans*.

¿QUÉ IMPORTANCIA TIENE EL ESTADO NUTRICIONAL EN LOS PACIENTES CON TUMORES DE CABEZA Y CUELLO?

El estado nutricional es uno de los ingredientes a tener en cuenta en los pacientes con TCC, dado su papel pronóstico y su repercusión en la calidad de vida. La radioterapia produce mucositis, disfagia, xerostomía, alteraciones deglutorias e hiporexia, que comprometen el estado nutricional. Además las características especí-

ficas de estos pacientes incluyen frecuentes deficiencias nutricionales previas, secundarias a problemas sociales o consumo de alcohol y tabaco excesivos (72). La desnutrición es un hecho muy común en los pacientes con TCC, con una incidencia del 50% (73). Tras la instauración de un tratamiento con radioterapia radical, prácticamente todos los pacientes pierden en peso en ausencia de una intervención nutricional adecuada (74). La malnutrición puede aumentar el número de complicaciones secundarias a cirugía (75), las infecciones, la toxicidad de la radioquimioterapia y los costes, todo lo cual empeora la calidad de vida (76). La malnutrición se asocia también a depresión y disminución del estado funcional.

Históricamente se tendía a tratar cuando existía desnutrición franca. En el momento actual, la tendencia es que los pacientes con TCC que van a ser sometidos a protocolos agresivos de radioquimioterapia reciban una intervención nutricional de forma precoz para prevenir las consecuencias del probable deterioro nutricional durante el tratamiento, y para permitir un mejor cumplimiento del mismo.

Por ejemplo, se ha sugerido que un adecuado aporte nutricional durante la radioterapia puede disminuir la pérdida de peso, los efectos secundarios y mejorar la calidad de vida de los pacientes. Un estudio randomizado (77) demostró que la intervención nutricional mejora ostensiblemente el resultado final del tratamiento con radioterapia (menos toxicidad y más calidad de vida). En este sentido, parece que el consejo nutricional (insistir en que no se salten comidas, sugerir recetas, recomendar alimentos hiperproteicos,...) es tan útil a corto plazo como recetar suplementos hiperproteicos. A más largo plazo, sólo el consejo nutricional mantiene un efecto positivo según este estudio. Estos datos abogan porque la intervención nutricional sea individualizada e incluya el consejo dietético y la administración de suplementos nutricionales. Dicha intervención mejora el estado funcional y la calidad de vida durante la radioquimioterapia, independientemente del estado nutricional basal del paciente (78).

Es necesario resaltar que los modernos estudios de radioquimioterapia recogen la necesidad de sondas de alimentación en alrededor del 50% de los pacientes (2,11). Estas desempeñan un doble papel, evitando la deshidratación y la pérdida de peso por un lado, y las broncoaspiraciones por el otro.

Un estudio retrospectivo (79) sugiere que el uso de gastrostomía percutánea precoz es capaz de frenar la pérdida de peso y producir menos retrasos y suspensiones durante un tratamiento con radioquimioterapia. La gastrostomía es preferible a la sonda nasogástrica por ser menos molesta, producir menos complicaciones y permitir una mayor movilidad y calidad de vida (80).

La gastrostomía quirúrgica produce más morbilidad que la realizada vía endoscópica o mediante radiología intervencionista. En dichos procedimientos, la tasa de complicaciones es baja y en general se trata de infecciones leves del periestoma. Un 87% de pacientes con gastrostomía encuestados refirieron que su colocación desempeñó un papel importante durante la radioquimioterapia (81). Un estudio retrospectivo (82) analizó el

resultado de 88 pacientes con TCC avanzados. Se constató una mayor tasa de ingresos por deshidratación o desnutrición (34 *versus* 13%, $p = 0,04$), y más interrupciones en el tratamiento (0 *versus* 18%) en el grupo no sometido a gastrectomía. Un tercio de los pacientes sin gastrostomía inicial la precisaron posteriormente. Se concluyó que la gastrostomía frena la pérdida de peso y protege frente a las complicaciones de la mucositis. No obstante, sólo hay un ensayo prospectivo que compare la nutrición enteral mediante sonda nasogástrica *versus* suplementos nutricionales y consejo dietético (83). El grupo tratado con sonda tuvo menos pérdida de peso y una recuperación funcional más rápida, aunque no hubo diferencias en cuanto a la tasa de respuestas o la supervivencia.

La otra cara de la moneda es que se ha sugerido que la nutrición puede beneficiar tanto al paciente como al tumor (84). Este concepto ha sido extensamente descrito en modelos animales (85,86). De hecho, una línea de investigación muy interesante consiste en intentar contrarrestar este efecto manipulando la composición de la nutrición (principalmente el balance entre arginina y metionina) (87).

Por ejemplo, un análisis de los factores nutricionales asociados al estudio RTOG 90-03 (88) mostró que los pacientes tratados con soporte nutricional precoz tuvieron menor pérdida de peso y una tendencia a tener menos mucositis. El problema es que tras 64 meses de seguimiento, el control locoregional fue peor en los

enfermos mejor nutridos (29 *versus* 57%). La supervivencia a 5 años también fue menor en el grupo tratado con soporte nutricional precoz. Dichos resultados se ajustaron en función del estadio tumoral y otros factores pronósticos. Estas observaciones pueden tener una gran importancia clínica y hacen que los estudios sobre la nutrición con manipulación de la composición de aminoácidos sean muy atractivos.

¿CUÁLES SON LOS NUEVOS ENFOQUES PARA PROTEGER LA MUCOSA ORAL Y LAS GLÁNDULAS SALIVARES?

Las mejoras técnicas de la radioterapia podrían permitir una disminución en la tasa de mucositis y xerostomía.

CORRESPONDENCIA:

Manuel de las Heras González
Servicio de Oncología Radioterápica
Hospital Clínico San Carlos
C/ Doctor Martín Lagos, s/n
28040 Madrid
e-mail: mherasonco@teleline.es

BIBLIOGRAFÍA

1. Granell Navarro J, Puig Rullán A. Registro de cáncer de cabeza y cuello: estudio prospectivo de incidencia a dos años. *Oncología* 2004; 27 (1).
2. Adelstein DJ, Li Y, Adams GL, Wagner H Jr, Kish JA, Ensley J, et al. An intergroup phase III comparison of standard radiation therapy and two schedules of concurrent chemoradiotherapy in patients with unresectable squamous cell head and neck cancer. *J Clin Oncol* 2003; 21 (1): 92-8.
3. Forastiere AA, Goepfert H, Maor M, et al. Concurrent chemotherapy and radiotherapy for organ preservation in advanced laryngeal cancer. *N Engl J Med* 2003; 349 (22): 2091-8.
4. Nguyen NP, Sallah S, Karlsson U, Antoine JE. Combined chemotherapy and radiation therapy for head and neck malignancies: Quality of life issues. *Cancer* 2002; 94 (4): 1131-41.
5. List MA, Siston A, Haraf D, Schumm P, Kies M, Stenson K, et al. Quality of life and performance in advanced head and neck cancer patients on concomitant chemoradiotherapy: A prospective examination. *J Clin Oncol* 1999; 17 (3): 1020-8.
6. Duncan GG, Epstein JB, Tu D, El Sayed S, Bezjak A, Ottaway J, et al. Quality of life, mucositis, and xerostomia from radiotherapy for head and neck cancers: A report from the NCIC CTG HN2 randomized trial of an antimicrobial lozenge to prevent mucositis. *Head Neck* 2005; 27 (5): 421-8.
7. Rose-Ped AM, Bellm LA, Epstein JB, Trotti A, Gwede C, Fuchs HJ. Complications of radiation therapy for head and neck cancers. The patient's perspective. *Cancer Nurs* 2002; 25 (6): 461-7, quiz 468-9.
8. Epstein JB, Robertson M, Emerton S, Phillips N, Stevenson-Moore P. Quality of life and oral function in patients treated with radiation therapy for head and neck cancer. *Head Neck* 2001; 23 (5): 389-98.
9. Magne N, Marcy PY, Chamorey E, Guardiola E, Pivot X, Schneider M, et al. Concomitant twice-a-day radiotherapy and chemotherapy in unresectable head and neck cancer patients: A long-term quality of life analysis. *Head Neck* 2001; 23 (8): 678-82.
10. Eisbruch A, Lyden T, Bradford CR, Dawson LA, Haxer MJ, Miller AE, et al. Objective assessment of swallowing dysfunction and aspiration after radiation concurrent with chemotherapy for head-and-neck cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002; 53 (1): 23-8.
11. Brizel DM, Albers ME, Fisher SR, Scher RL, Richtsmeier WJ, Hars V, et al. Hyperfractionated irradiation with or without concurrent chemotherapy for locally advanced head and neck cancer. *N Engl J Med* 1998; 338 (25): 1798-804.
12. Vokes EE, Haraf DJ, Mick R, McEvilly JM, Weichselbaum RR. Intensified concomitant chemoradiotherapy with and without filgrastim for poor-prognosis head and neck cancer. *J Clin Oncol* 1994; 12 (11): 2351-9.
13. Jeremic B, Shibamoto Y, Milicic B, et al. Impact of treatment interruptions due to toxicity on outcome of patients with early stage (I/II) non-small-cell lung cancer (NSCLC) treated with hyperfractionated radiation therapy alone. *Lung Cancer* 2003; 40: 317-23.
14. Lockhart PB, Sonis ST. Alterations in the oral mucosa caused by chemotherapeutic agents. A histologic study. *J Dermatol Surg Oncol* 1981; 7: 1019-25.
15. Sonis ST, Elting LS, Keefe D, Peterson DE, Schubert M, Hauer-Jensen M, et al. Mucositis Study Section of the Multinational Association for Supportive Care in Cancer; International Society for Oral Oncology. Perspectives on cancer therapy-induced mucosal injury: Pathogenesis, measurement, epidemiology, and consequences for patients. *Cancer* 2004; 100 (9 Supl.): 1995-2025.

16. Sonis ST. The biologic role for nuclear factor- kappa B in disease and its potential involvement in mucosal injury associated with antineoplastic therapy. *Crit Rev Oral Biol Med* 2002; 13: 380-9.
17. Ulrich CM, Yasui Y, Storb R, et al. Pharmacogenetics of methotrexate: Toxicity among marrow transplantation patients varies with the methylenetetrahydrofolate reductase C677T polymorphism. *Blood* 2001; 98: 231-4.
18. Worthington HV, Clarkson JE, Eden OB. Interventions for preventing oral mucositis for patients with cancer receiving treatment. *Cochrane Database Syst Rev* 2006; (2): CD000978.
19. Capizzi RL. The preclinical basis for broad-spectrum selective cytoprotection of normal tissues from cytotoxic therapies by amifostine. *Semin Oncol* 1999; 26 (2 Supl. 7): 3-21.
20. Brizel DM, Wasserman TH, Henke M, Strnad V, Rudat V, Monnier A, et al. Phase III randomized trial of amifostine as a radio-protector in head and neck cancer. *J Clin Oncol* 2000; 18 (19): 3339-45.
21. Buntzel J, Glatzel M, Kuttner K, Weinaug R, Frohlich D. Amifostine in simultaneous radiochemotherapy of advanced head and neck cancer. *Semin Radiat Oncol* 2002; 12: 4-13.
22. Martin LM, Moran A, Damour MD, Piot G, Oudinot P. Amifostine (A) reduces acute mucosal toxicity of accelerated radiotherapy (ART) and Carboplatin (CBP) in locally advanced head and neck cancer (HNSC). *ASCO Annual Meeting Proceedings. J Clin Oncol* 2004; 22 (14S): 5566.
23. Antonadou D, Peplassi M, Synodinou M, Puglisi M, Throuvalas N. Prophylactic use of amifostine to prevent radiochemotherapy-induced mucositis and xerostomia in head-and-neck cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002; 52: 739-47.
24. Suntharalingam M, Jaboin J, Taylor R, Wolf J, Bangalore M, Van Echo D, et al. The evaluation of amifostine for mucosal protection in patients with advanced loco-regional squamous cell carcinomas of the head and neck (SCCHN) treated with concurrent weekly carboplatin, paclitaxel, and daily radiotherapy (RT). *Semin Oncol* 2004; 31: 2-7.
25. Vacha P, Fehlaue F, Mahlmann B, Marx M, Hinke A, Sommer K, et al. Randomized phase III trial of postoperative radiochemotherapy ± amifostine in head and neck cancer. Is there evidence for radioprotection? *Strahlenther Onkol* 2003; 179: 385-9.
26. Wang R, Kagan R, Tome M. Subcutaneous amifostine during radiation or chemoradiation for the treatment of head and neck cancers. *ASCO Annual Meeting Proceedings. J Clin Oncol* 2004; 22 (14S): 8154.
27. Sasse AD, Clark LG, Sasse EC, Clark OA. Amifostine reduces side effects and improves complete response rate during radiotherapy: Results of a meta-analysis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006; 64 (3): 784-91.
28. Brizel DM, Overgaard J. Does amifostine have a role in chemoradiation treatment? *Lancet Oncol* 2003; 4 (6): 378-81.
29. Bensadoun RJ, Schubert MM, Lalla RV, Keefe D. Amifostine in the management of radiation-induced and chemo-induced mucositis. *Support Care Cancer* 2006; 14: 566-72.
30. Schuchter LM, Hensley ML, Meropol NJ, et al. 2002 update of recommendations for the use of chemotherapy and radiotherapy protectants. *Clinical practice guidelines of the American Society of Clinical Oncology. J Clin Oncol* 2002; 20: 2895-903.
31. Bennett CL, Lane D, Stinson T, Glatzel M, Buntzel J. Economic analysis of amifostine as adjunctive support for patients with advanced head and neck cancer: Preliminary results from a randomized phase II clinical trial from Germany. *Cancer Invest* 2001; 19 (2): 107-13.
32. Wagner W, Alfrink M, Haus U, Matt J. Treatment of irradiation-induced mucositis with growth factors (rhGM-CSF) in patients with head and neck cancer. *Anticancer Res* 1999; 19 (1B): 799-803.
33. Makkonen TA, Minn H, Jekunen A, Vilja P, Tuominen J, Joensuu H. Granulocyte macrophage-colony stimulating factor (GM-CSF) and sucralfate in prevention of radiation-induced mucositis: A prospective randomized study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000; 46 (3): 525-34.
34. Spielberger R, Stiff P, Bensinger W, Gentile T, Weisdorf D, Kewalramani T, et al. Palifermin for oral mucositis after intensive therapy for hematologic cancers. *N Engl J Med* 2004; 351 (25): 2590-8.
35. Chang HL, Sugimoto Y, Liu S, Ye W, Wang LS, Huang YW, et al. Keratinocyte growth factor (KGF) induces tamoxifen (Tam) resistance in human breast cancer MCF-7 cells. *Anticancer Res* 2006; 26 (3A): 1773-84.
36. Huang YW, Wang LS, Chang HL, Ye W, Shu S, Sugimoto Y, et al. Effect of keratinocyte growth factor on cell viability in primary cultured human prostate cancer stromal cells. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2006; 100 (1-3): 24-33.
37. Zimmerman RP, Mark RJ, Tran LM, Juillard GF. Concomitant pilocarpine during head and neck irradiation is associated with decreased posttreatment xerostomia. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1997; 37 (3): 571-5.
38. Fisher J, Scott C, Scarantino CW, Leveque FG, White RL, Rotman M, et al. Phase III quality-of-life study results: Impact on patients' quality of life to reducing xerostomia after radiotherapy for head-and-neck cancer –RTOG 97-09. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2003; 56 (3): 832-6.
39. Cascinu S, Fedeli A, Fedeli SL, Catalano G. Oral cooling (cryotherapy), an effective treatment for the prevention of 5-fluorouracil-induced stomatitis. *Eur J Can B Oral Oncology* 1994; 30 B: 234-6.
40. Mahood DJ, Dose AM, Loprinzi CL, Veeder MH, Athmann LM, Thereau TM, et al. Inhibition of fluorouracil-induced stomatitis by oral cryotherapy. *J Clin Oncol* 1991; 9: 449-52.
41. Carter DL, Hebert ME, Smink K, Leopold KA, Clough RL, Brizel DM. Double blind randomized trial of sucralfate vs placebo radial radiotherapy for head and neck cancers. *Head and Neck* 1999; 21 (8): 760-6.
42. Cengiz M, Ozyar E, Ozturk D, Akyol F, Atahan IL, Hayran M. Sucralfate in the prevention of radiation-induced oral mucositis. *J Clin Gastroenterol* 1999; 28 (1): 40-3.
43. Franzen L, Henriksson R, Littbrand B, Zackrisson B. Effects of sucralfate on mucositis during and following radiotherapy of malignancies in the head and neck region. *Acta Oncologica* 1995; 34 (2): 219-23.
44. Makkonen TA, Bostrom P, Vilja P, Joensuu H. Sucralfate mouth washing in the prevention of radiation-induced mucositis: A placebo-controlled double-blind randomized study. *International Journal of Radiation Oncology, Biology and Physics* 1994; 30 (1): 177-82.
45. Prada A, Chiesa F. Effects of benzydamine on the oral mucositis during antineoplastic radiotherapy and/or intra-arterial chemotherapy. *International Journal of Tissue Reaction* 1987; 9 (2): 115-9.
46. Gujral MS, Patnaik PM, Kaul R, Parikh HK, Conradt C, Tamhankar CP, et al. Efficacy of hydrolytic enzymes in preventing radiation therapy-induced side effects in patients with head and neck cancers. *Cancer Chemotherapy Pharmacology* 2001; 47: S23-8.
47. Kaul R, Mishra BK, Sutradar P, Choudhary V, Gujral MS. The role of wibe-mugos in reducing acute sequelae of radiation in head and neck cancers –a clinical phase-III randomized trial. *Indian J Cancer* 1999; 36: 141-8.
48. Huang EY, Leung SW, Wang CJ, Chen HC, Sun LM, Fang FM, et al. Oral glutamine to alleviate radiation-induced oral mucositis: A pilot randomized trial. *International Journal of Radiation Oncology, Biology and Physics* 2000; 46 (3): 535-9.
49. Rand KH, Kramer B, Johnson AC. Cancer chemotherapy associated symptomatic stomatitis: Role of Herpes simplex virus (HSV). *Cancer* 1982; 50 (7): 1262-5.
50. Bublely GJ, Chapman B, Chapman SK, Crumpacker CS, Schnipper LE. Effect of acyclovir on radiation and chemotherapy-induced mouth lesions. *Antimicrob Agents Chemother* 1989; 33 (6): 862-5.
51. Symonds RP, McIlroy P, Khorrami J, Pyper E, Alcock SR, McCallum I, et al. The reduction of radiation mucositis by selective decontamination antibiotic pastilles: A placebo-controlled double-blind trial. *Br J Cancer* 1996; 74: 312-7.
52. Wijers OB, Lavendag PC, Harms ERE, Gan-Teng AM, Schmitz PIM, Hendriks WDH, et al. Mucositis reduction by selective elimination of oral flora in irradiated cancers of the head and neck: A placebo-controlled double-blind randomized study. *International Journal of Radiation Oncology, Biology and Physics* 2001; 50: 343-52.

53. Dodd MJ, Larson PJ, Dibble SL, Miaskowski C, Greenspan D, MacPhail L, et al. Randomised clinical trial of chlorhexidine versus placebo for prevention of oral mucositis in patients receiving chemotherapy. *Oncological Nursing Forum* 1996; 23: 921-7.
54. Rahn R, Adamietz IA, Boettcher H-D, Schaefer V, Reimar K, Fleisher W. Povidone-iodine to prevent mucositis in patients during antineoplastic radiochemotherapy. *Dermatology* 1997; 195: 57-61.
55. Woolley PV, Ayoob MJ, Smith FP, Lokey JL, DeGreen P, Marantz, et al. A controlled trial of the effect of 4-hydroxypyrazolopyrimidine (allopurinol) on the toxicity of a single bolus dose of 5-fluorouracil. *J Clin Oncol* 1985; 3 (1).
56. Tsavaris N, Caragiauris P, Kosmidis P. Reduction of oral toxicity of 5-fluorouracil by allopurinol mouthwashes. *Eur J Surg Oncol* 1988; 14 (5): 405-6.
57. Dozono H, Nakamura K, Motoya T, Nakamura S, Shinmura R, Miwa K, et al. Prevention of stomatitis induced by anti-cancer drugs. *Gan To Kagaku Ryoho* 1989; 16 (10): 3449-51.
58. Loprinzi CL, Cianflone SG, Dose AM, Ezzell PS, Burnham NL, Therneau TM, et al. A controlled evaluation of an allopurinol mouthwash as prophylaxis against 5-fluorouracil-induced stomatitis. *Cancer* 1990; 65 (8): 1879-82.
59. Lin LC, Que J, Lin LK, Lin FC. Zinc supplementation to improve mucositis and dermatitis in patients after radiotherapy for head-and-neck cancers: A double-blind, randomized study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006; 65 (3): 745-50.
60. Ertekin MV, Koc M, Karslioglu I, Sezen O. Zinc sulfate in the prevention of radiation-induced oropharyngeal mucositis: A prospective, placebo-controlled, randomized study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2004; 58 (1): 167-74.
61. Carnel SB, Blakeslee DB, Oswald SG, Barnes M. Treatment of radiation- and chemotherapy-induced stomatitis. *Otolaryngol Head Neck Surg* 1990; 102 (4): 326-30.
62. Dodd MJ, Miaskowski C, Greenspan D, MacPhail L, Shih AS, Shiba G, et al. Radiation-induced mucositis: A randomized clinical trial of micronized sucralfate versus salt & soda mouthwashes. *Cancer Invest* 2003; 21 (1): 21-33.
63. Nicolatou O, Sotiropoulou-Lontou A, Skarlatos J, Kyprianou K, Kolitsi G, Dardoufas K. A pilot study of the effect of granulocyte-macrophage colony-stimulating factor on oral mucositis in head and neck cancer patients during X-radiation therapy: A preliminary report. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1998; 42 (3): 551-6.
64. Sprinzi GM, Galvan O, de Vries A, Ulmer H, Gunkel AR, Lukas P, et al. Local application of granulocyte-macrophage colony stimulating factor (GM-CSF) for the treatment of oral mucositis. *Eur J Cancer* 2001; 37 (16): 2003-9.
65. Kaushal V, Verma K, Manocha S, Hooda HS, Das BP. Clinical evaluation of human placental extract (placentrex) in radiation-induced oral mucositis. *International Journal of Tissue Reaction* 2001; 23 (3): 105-10.
66. Worthington HV, Clarkson JE, Eden OB. Intervenciones para el tratamiento de la mucositis oral en pacientes que reciben tratamiento para el cáncer (Revisión Cochrane traducida). En: *La Biblioteca Cochrane Plus, número 2*. Oxford: Update Software Ltd; 2006. Disponible en: <http://www.update-software.com>. (Traducida de The Cochrane Library, Issue 2. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd; 2006).
67. Schedler MGJ, Bost P, Federspil P, Pautler M, Schatzle W. Treatment of radiogenic mucositis in patients with head and neck tumors with polyvalent intramuscular immunoglobulin [Die behandlung der strahleninduzierten mukositis bei kopf-/halstumoren mit intramuskular verabreichtem polyvalentem immunoglobulin]. *Tumordiagnostik und Therapie* 1994; 15: 184-91.
68. Johnson JT, Ferretti GA, Nethery WJ, Valdez IH, Fox PC, Ng D, et al. Oral pilocarpine for post-irradiation xerostomia in patients with head and neck cancer. *N Engl J Med* 1993; 329 (6): 390-5.
69. Epstein JB, Freilich MM, Le ND. Risk factors for oropharyngeal candidiasis in patients who receive radiation therapy for malignant conditions of the head and neck. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1993; 76 (2): 169-74.
70. Epstein JB, Gorsky M, Hancock P, et al. The prevalence of herpes simplex virus shedding and infection in the oral cavity of seropositive patients undergoing head and neck radiation therapy. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2002; 94 (6): 712-6.
71. Robbins KT, Favrot S, Hanna D, Cole R. Risk of wound infection in patients with head and neck cancer. *Head Neck* 1990; 12 (2): 143-8.
72. Feldman JG, Hazan M. A case controlled investigation of alcohol, tobacco and diet in head and neck cancer. *Prev Med* 1975; 4: 444-63.
73. Baredes S, Blitzer A. Nutritional considerations in the management of head and neck cancer patients. *Otolaryngol Clin North Am* 1984; 17: 725-33.
74. Mathews TW, Lampe HB, Dragoz K. Nutritional status in head and neck cancer patients. *J Otolaryngol* 1995; 24: 87-91.
75. Van Bokhorst-de van der Schueren MAE, van Leeuwen PAM, Sauerwein HP, Kuik DJ, Snow GB, Quak JJ. Assessment of malnutrition parameters in head and neck cancer and their relation to postoperative complications. *Head Neck* 1997; 19: 419-25.
76. Nitenberg G, Raynard B. Nutritional support of the cancer patient: Issues and dilemmas. *Crit Rev Oncol-Hematol* 2000; 34: 137-68.
77. Ravasco P, Monteiro-Grillo I, Marques Vidal P, Camilo ME. Impact of nutrition on outcome: A prospective randomized controlled trial in patients with head and neck cancer undergoing radiotherapy. *Head Neck* 2005; 27 (8): 659-68.
78. Isenring EA, Capra S, Bauer JD. Nutrition intervention is beneficial in oncology outpatients receiving radiotherapy to the gastrointestinal or head and neck area. *Isenring EA, Capra S, Bauer JD. Br J Cancer* 2004; 91 (3): 447-52.
79. Beer KT, Krause KB, Zuercher T, Stanga Z. Early percutaneous endoscopic gastrostomy insertion maintains nutritional state in patients with aerodigestive tract cancer. *Nutr Cancer* 2005; 52 (1): 29-34.
80. Magne N, Marcy PY, Foa C, Falewee MN, Schneider M, Demard F, et al. Comparison between nasogastric tube feeding and percutaneous fluoroscopic gastrostomy in advanced head and neck cancer patients. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2001; 258: 89-92.
81. Hujala K, Sipila J, Pulkkinen J, Grenman R. Early percutaneous endoscopic gastrostomy nutrition in head and neck cancer patients. *Acta Otolaryngol* 2004; 124 (7): 847-50.
82. Lee JH, Machtay M, Unger LD, Weinstein GS, Weber RS, Chalian A, et al. Prophylactic gastrostomy tubes in patients undergoing intensive irradiation for cancer of the head and neck. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1998; 124 (8): 871-5.
83. Daly JM, Hearne B, Dunaj J, LePorte B, Vikram B, Strong E, et al. Nutritional rehabilitation in patients with advanced head and neck cancer receiving radiation therapy. *Am J Surg* 1984; 148 (4): 514-20.
84. Canada T. Clinical dilemma in cancer: Is tumor growth during nutrition support significant? *Nutr Clin Practice* 2002; 17: 246-8.
85. Terosian MH, Daly JM. Nutritional support in the cancer-bearing host: Effects on host and tumor. *Cancer* 1986; 58: 1915-29.
86. Popp MB, Kirkemo AK, Morrison SD, et al. Tumor and host carcass changes during total parenteral nutrition in an anorectic rat-tumor system. *Ann Surg* 1984; 199: 205-10.
87. Millis RM, Diya CA, Reynolds ME, et al. Growth inhibition of subcutaneously transplanted hepatomas without cachexia by alteration of the dietary arginine-methionine balance. *Nutr Cancer* 1998; 31: 49-55.
88. Rabinovitch R, Grant B, Berkey BA, Raben D, Ang KK, Fu KK, et al. Impact of nutrition support on treatment outcome in patients with locally advanced head and neck squamous cell cancer treated with definitive radiotherapy: A secondary analysis of RTOG trial 90-03. *Radiation Therapy Oncology Group. Head Neck* 2006; 28 (4): 287-96.

Futuro del tratamiento de radioquimioterapia simultánea en los tumores malignos

M. DE LAS HERAS GONZÁLEZ

Servicio de Oncología Radioterápica. Hospital Clínico San Carlos. Madrid

RESUMEN

El futuro del tratamiento con radioquimioterapia en los tumores malignos pasa por mejorar la calidad de la radioterapia, lo que significa incorporar las nuevas tecnologías actualmente ya disponibles en la clínica que van a permitir administrar una radioterapia más conformada y adquirir las imágenes y modificarlas de forma dinámica durante el tratamiento. También en un futuro no muy lejano se van a generalizar las unidades con las partículas pesadas (protones, antiprotones, p-mesones, iones de carbono) menos dependientes de la hipoxia tumoral. Dispondremos de nuevas maneras de definir los volúmenes, con programas de detección de zonas hipóxicas (resistentes) en cada PTV y habrá la posibilidad de seleccionar el perfil molecular de los pacientes que más vayan a beneficiarse de los tratamientos.

La incorporación de drogas más específicas, más eficaces y menos tóxicas van a permitir, por otra parte, bloquear selectivamente varias rutas celulares específicas, lo que permitirá una cooperación celular y molecular entre varias señales anti-diana y la propia radioterapia. La modulación de las toxicidades es otra nueva línea de investigación en este campo terapéutico.

Los adelantos en los últimos años han sido espectaculares, pero en los próximos años es esperable un enorme avance en el área de conocimiento de los tumores malignos que va a convertir al cáncer en una enfermedad crónica con alta supervivencia en los pacientes.

PALABRAS CLAVE: Radioterapia. Nuevas técnicas. Conformación. Nuevas dianas. Selección de los pacientes.

INTRODUCCIÓN

La combinación de radioterapia y quimioterapia en el tratamiento de los tumores sólidos es un campo de gran investigación clínica y aplicada, y tal vez unos de los más prometedores y excitantes dentro del futuro inmediato de la terapia oncológica.

ABSTRACT

The future of radiochemotherapy treatment in malignant tumors lies in improving the quality of radiotherapy by incorporating in our hospitals the new technologies already available. These new technologies will allow for more accurate radiotherapy administration by acquiring images and dynamically modifying them during treatment. Also in the near future there will be a more generalized use of heavy particle units (protons, antiprotons, p-mesons, carbon ions) that are less dependent on tumoral hypoxia. New methods for defining volumes will be available with detection programs for hypoxic areas (resistant) in every PTV and there will be a possibility of selecting the molecular profiles of patients who will benefit most from treatment.

The incorporation of more specific drugs that are more efficient and less toxic is going to allow the selected blocking of various specific cellular routes which will create a cellular and molecular cooperation between various anti-target signals and the radiotherapy itself. Toxicity modulation is another line of research in this therapeutic field.

The advancements in recent years have been impressive but it is expected that in the coming years there will be an enormous advancement in the area of malignant tumor knowledge that will convert cancer into a chronic illness with high patient survival rates.

KEY WORDS: Radiotherapy. New technologies. Conformal radiation. New therapeutics targets. Treatment selection.

Las mejoras en radioquimioterapia (RQT) vendrán de la mano de:

—Los nuevos avances tecnológicos en RT. Mejorar la eficiencia de la radioterapia (RT) aplicando técnicas de irradiación altamente conformadas.

—Mejor selección de los pacientes antes de recibir el tratamiento combinado (factores pronósticos más robustos).

—Más exacta valoración en la respuesta de los tumores a los tratamientos (factores predictivos más fiables).

—Nuevas alternativas en la forma de integrar los nuevos fármacos citotóxicos con RT, aumentando su eficacia sin aumentar las toxicidades.

—Nuevas maneras de tratar las toxicidades agudas y sobre todo las tardías.

—Nuevas dianas terapéuticas específicas (fármacos anti-diana) y la manera de integrarlas en la clínica diaria con un coste aceptable.

LOS NUEVOS AVANCES TECNOLÓGICOS EN RT

La eficacia de los tratamientos va siempre unida a conseguir mejorar el índice terapéutico (IT) de los tumores, menor toxicidad en tejidos sanos y mayor control en el propio tumor. Los adelantos tecnológicos actuales con fotones y braquiterapia, ambos tratamientos apoyados con técnicas guiadas por imagen, ya están consiguiendo importantes avances y mejoras en el IT en la mayoría de los tumores sólidos. El valor de la radioterapia con modulación de la intensidad de los haces (IMRT) en la protección de las glándulas salivares es un hecho que repercute en una mejor tolerancia a los tratamientos combinados y mejor calidad de vida de los pacientes tratados. Nuevas formas de administrar la radioterapia con energías más eficientes (partículas cargadas), que poseen una alta transferencia lineal de energía (TLE) (LET: *Lineal Transfer Energy*), van a depender menos de las condiciones intrínsecas de los tumores (hipoxia, reparación del daño potencialmente letal, etc.), y pueden ser más eficientes. Tratamientos con protones y con iones de carbono producidos en un ciclotrón o sinclotrón van a tener un papel primordial en la radioterapia de los próximos lustros. Comparando el depósito de energía en el tumor, entre estas nuevas tecnologías con partículas pesadas y los fotones, en cualquiera de sus formas, muestran siempre una mejor distribución de la dosis en el blanco y una reducción impresionante de la dosis en los tejidos normales, lo que podría aumentar el control tumoral y la calidad de vida de los pacientes. De todas formas como cualquier nuevo tratamiento, la posible mejora deberá ser demostrada en estudios clínicos aleatorizados en donde el brazo experimental (nuevas partículas) deberá compararse con el tratamiento convencional de fotones, para así poder demostrar un beneficio neto. Los iones de carbono causan una ionización más densa que los protones, y la máxima dosis física coincide con la dosis biológica máxima, siendo la radiación dispersa menor. Aunque ambos tratamientos ofrecen, al menos en teoría, más eficacia que los fotones, sobre todo ante los tumores más radorresistentes (gliomas de alto grado, melanomas, cordomas, sarcomas, tumores paraespinales, neurinomas del acústico, cánceres orbitarios, etc.), todavía son partículas en investigación clínica, pues el daño en tejidos normales todavía causa una gran incertidumbre. Al igual que los fotones, estas nuevas partículas causan daño en el ADN y en las estructuras normales que acompañan al tumor (tejido endotelial, mesenquimal,

etc.), pero su energía se dispone más selectivamente. Las partículas pesadas disminuyen su velocidad conforme atraviesan los tejidos, y la ionización se vuelve máxima en el llamado “pico de Bragg” con escasísimos milímetros de ionización después de la energía depositada en el pico (Fig. 1). Con varios haces de protones, como se hace con fotones, la ventaja en la distribución es evidente, y de esta forma se reduce la dosis en los tejidos normales en más del 50%, lo que va a permitir además una mayor escalada de la dosis. Por lo tanto las partículas de alto TLE permiten aumentar la cantidad de irradiación (más dosis) y calidad (partículas de alta transmisión lineal de energía y más efectos letales en células tumorales hipóxicas) (2) (Fig. 2).

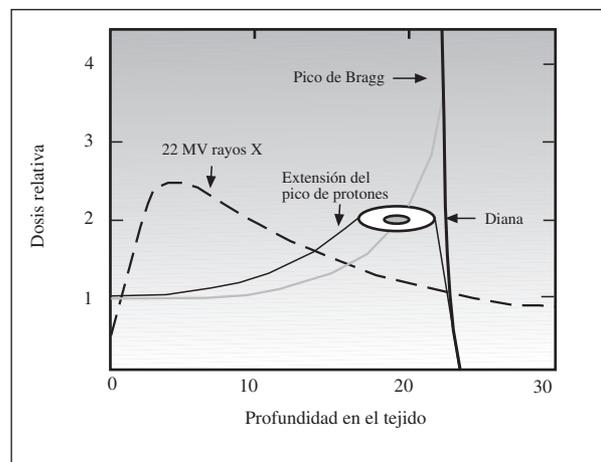


Fig. 1. Dosis relativas según profundidad del blanco entre fotones de 22 MV y protones.

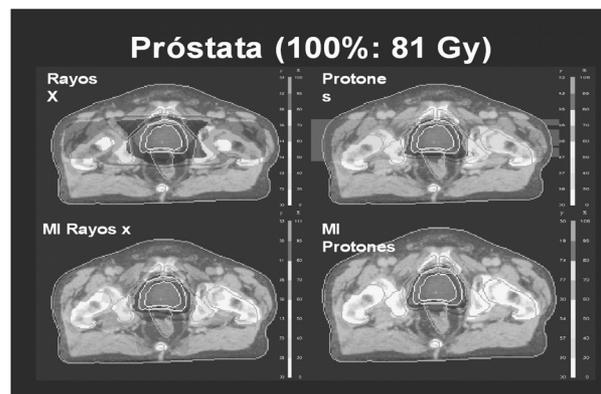


Fig. 2. Los protones sin y con modulación de intensidad (MI) consiguen mejores distribuciones en la próstata que los fotones incluso con IMRT.

De todas formas los estudios fase I/II con han sido hasta ahora poco convincentes, aunque comienza a existir evidencia clínica, aunque limitada, de que en tumores pequeños de pulmón ($T_1N_0M_0$ periféricos) los resultados obtenidos con este tipo de energías son comparables a los obtenidos con cirugía, con índices de supervivencia a los 5 años del orden del 60%, y pocos cambios en la fisiología de tejido pulmonar normal. En

tumores primitivos hepáticos también se han publicado resultados superponibles a los logrados por la cirugía radical (92% de control local y 25% de supervivencia a los 5 años), sin la morbilidad asociada a la resección hepática. Por lo tanto, con todas las incertidumbres de cualquier nueva técnica, la radioterapia con partículas cargadas muestra una gran promesa y comienzan a instalarse en diferentes ciudades europeas este tipo de aceleradores de partículas, al tener cada vez un menor coste económico y ser las dimensiones de las máquinas más accesible gracias al diseño de las nuevas unidades. La ventaja de coste/efectividad que debe exigirse a cualquier nuevo tratamiento no es todavía conocida, aunque existe una estimación de estar entre un 10-20%, de lo que puede desprenderse que algunos pacientes van a beneficiarse de estas nuevas tecnologías, siempre que se efectúe una selección apropiada.

La radioterapia estereotáxica fraccionada con fotones está demostrando en los estudios fase II ser una alternativa a la cirugía en tumores localizados y metastáticos. Esta técnica va a permitir tratar a la mayoría de pacientes que no son candidatos a la cirugía, por comorbilidades y mal estado funcional. La combinación con quimioterapia parece ser bien tolerada y eficaz (3,4).

Otra línea de investigación clínica es en el aumento del control local con los llamados fraccionamientos alterados. En los tumores avanzados de cabeza y cuello un gran esfuerzo de investigación se ha realizado en este campo, y podemos afirmar que al menos con radioterapia exclusiva, estos esquemas no convencionales de tratamiento han conseguido aumentar el control local de los tumores y en algunos casos la supervivencia. Acaba de publicarse un metanálisis (MARCH) (5) que cuenta con más de 6.500 pacientes estudiados, en donde se demuestra con el nivel máximo de evidencia (Nivel I), que la radioterapia hiperfraccionada y también la acelerada, siempre y cuando esta última no se disminuya la dosis total administrada, aumentan la supervivencia y el control local. De todas formas en otras localizaciones tumorales, como es el caso de carcinoma localmente avanzado de recto, la radioterapia hiperfraccionada exclusiva aplicada preoperatoriamente (sin quimioterapia), puede conseguir altos índices de control local, conservación de esfínteres y curaciones (6).

MEJOR SELECCIÓN DE LOS PACIENTES ANTES DE RECIBIR EL TRATAMIENTO COMBINADO (FACTORES PRONÓSTICO MÁS ROBUSTOS)

Lo importante es poder seleccionar a los pacientes (los tumores con fenotipo más maligno) para que se puedan beneficiar de estos regímenes acelerados que no son adecuados para todos los tumores. El ensayo de radioterapia acelerada continua (CHART), publicado en 1997 por los investigadores de Mount Vernon (Inglaterra), en donde se administraban 54 Gy de forma acelerada en 36 fracciones durante 12 días, sin pausa alguna en carcinomas de cabeza y cuello, con el objetivo de evitar la repoblación que acontece generalmente durante la 4ª semana en estos tumores, no demostró mejoría alguna

cuando se comparaba con el esquema de radioterapia estandar (66 Gy, en 33 fracciones durante 6 semanas y media) (7). En una revisión de los datos de este estudio realizadas recientemente, demuestra que si se separan los grupos de acuerdo con la sobreexpresión de EGFR, y aceptándose que el aumento de expresión es un signo de mal pronóstico, menor respuesta a la radioterapia convencional y mayor repoblación, los tumores con mayor sobreexpresión de EGFR son los que se benefician de la radioterapia acelerada y no el resto de la población de tumores (8). Estas conclusiones hay que tomarlas con mucha precaución al ser estudios de subgrupos, encontrados retrospectivamente. En el estudio danés del Dahanca, una moderada RT acelerada, pues administra 6 fracciones cada semana, demuestra una mejoría de la supervivencia frente al tratamiento convencional. Por este estudio el esquema Dahanca es el tratamiento estándar con RT en tumores de cabeza y cuello en Dinamarca (9). Un análisis posterior muestra que los pacientes que tienen tumores que sobreexpresan EGFR son el grupo enfermos que más se beneficia de esta moderada aceleración (10).

Métodos más fiables deben ser integrados en clínica que puedan permitir seleccionar a los pacientes según la sobreexpresión de determinados factores pronósticos desfavorables a nivel molecular, como ocurre con la expresión de HER-2 en carcinoma de mama. La selección por número de copias del receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR) podría ser realizada antes de instaurarse cualquier tratamiento, pues puede determinar no sólo el pronóstico de los tumores, sino el tipo de radioterapia aplicada y si debe ser bloqueado y así mejorar la supervivencia de este subgrupo de pacientes (11). Puede que este tipo de análisis vaya a ser aplicado en la clínica de forma inmediata.

De todas formas en otras localizaciones tumorales, como es el caso de carcinoma localmente avanzado de recto, la radioterapia hiperfraccionada exclusiva puede conseguir altos índices de control local, conservación de esfínteres y curaciones (6). La valoración de factores de mal pronóstico, como pueden ser ciertas rutas de expresión aumentadas, incremento de la actividad de ciertos factores de transcripción (NF κ B, mdm2, etc.), sobreexpresión de familias de genes inducidos por la hipoxia (bcl-2, VHL, VEGF, HIF-1 α ,...), etc., van a ser tenidos en cuenta antes de iniciar un tratamiento combinado (12).

El aumento de la esperanza de vida en todos los países desarrollados (España es uno de los países con una mayor esperanza de vida del mundo), y aunque la edad no es un factor limitante para muchos tratamientos, es imposible no aceptar que con la edad aumentan las comorbilidades de los pacientes y que en la franja de pacientes con edades superiores a los 70-75 años la individualización de los tratamientos es obligada. Los meta-análisis publicados tanto sobre la eficacia del tratamiento con quimiorradioterapia concurrente, como con los tratamientos hiperfraccionados han demostrado que pierden el beneficio frente al tratamiento convencional conforme se aumenta la edad (5,13).

MÁS EXACTA VALORACIÓN EN LA RESPUESTA DE LOS TUMORES A LOS TRATAMIENTOS (FACTORES PREDICTIVOS MÁS FIABLES)

La valoración del perfil tumoral de los pacientes que van a beneficiarse del tratamiento combinado y así evitarse la indiscriminación terapéutica será una herramienta muy útil en nuestra práctica clínica. El número de copias de genes reparadores del daño a la radioterapia y a ciertos citotóxicos como los platinos (CDDP, CBDCA, paraplatino, oxaliplatino, etc.), la expresión molecular de ciertas enzimas metabólicas para que ciertas prodrogas sean activas como drogas, como es el caso de la TS en los derivados del 5-FU, etc., van a ser pruebas realizadas en cada paciente. Respecto a la quimioterapia también es importante continuar desarrollando técnicas de resonancia magnética (RM) que permitan cuantificar la cantidad de metabolitos que han podido introducirse en el interior de las células por unidad de tiempo. Drogas como el cisplatino y la gemcitabina, activas a nivel micromolar con estas técnicas de imagen de alta sensibilidad se podrá evaluar su eficacia, al incorporarse estas nuevas moléculas a la tomografía emisora de positrones (PET).

El campo de la resistencia intrínseca de las drogas a ciertos tumores de mal pronóstico y la poca respuesta a la radioquimioterapia, como son los gliomas malignos, cáncer de páncreas, etc., el conocimiento de que muchos polimorfismos genéticos individuales afectan la expresión de la P-glicoproteína, de la 06-metil-guanina-ADN-transferasa (MGMT) (14), y de numerosos mecanismos de protección al daño del ADN (sistema enzimático relacionado con el glutatión y sus transportadores), podrán ser valorados para descartar resistencias a la radioquimioterapia. Ya es clásica la sobreexpresión del gen de la oncoproteína de resistencia múltiple a los fármacos (MDR1) como un factor de quimiorresistencia al actuar sobre las enzimas encargadas de expulsar el fármaco al espacio extracelular (Pgp y MRP).

La quimioterapia a bajas dosis, como es utilizada en los esquemas de radioquimioterapia concurrente (potenciadora de la radioterapia), es la llamada quimioterapia metronómica (15). Tiene un efecto directo por parada celular o muerte apoptótica de las células neovasculares que acompañan el crecimiento tumoral y una supresión de la movilización de los progenitores, así como un efecto indirecto al actuar sobre la trombospodina 1 que impide la activación de las células endoteliales para formar nuevos vasos. Su efecto anti-angiogénico impide la proliferación tumoral y de ahí su eficacia con la RT simultánea a pesar de las dosis no tumoricidas. Esta es otra vía de exploración e investigación de la combinación entre radioterapia y quimioterapia.

También se empieza a conocer ya la heterogeneidad de los tumores, como es el caso de los carcinomas de mama. Las subclases de patrones de expresión genómica parecen tener una aplicación clínica clara. En los tumores de mama el patrón basal o triple negativo, HER-2, luminal A o luminal B, requieren aproximaciones terapéuticas radicalmente diferentes.

Los próximos años la individualización terapéutica

(tratamiento a la "carta") será una realidad también en radioquimioterapia.

NUEVAS ALTERNATIVAS EN LA FORMA DE INTEGRAR LOS NUEVOS FÁRMACOS CITOTÓXICOS CON RT, AUMENTANDO SU EFICACIA SIN AUMENTAR LAS TOXICIDADES

Conseguir un efecto supraaditivo (más respuesta sin apenas cambio en efectos indeseables) no es fácil en clínica con los fármacos citotóxicos actuales. El control de las toxicidades agudas y tardías y la selección de los pacientes para los diferentes esquemas y secuencias terapéuticas deben ser más investigados para conseguir este efecto. La QT de inducción con taxanos y posterior radioquimioterapia o radioterapia con fraccionamientos alterados podría tener su indicación en tumores de gran volumen o con gran número de células en ciclo celular y por lo tanto repoblación acelerada. Estos esquemas también permitirían aplicar una quimioterapia con efecto citotóxico (y no simplemente con utilidad potenciadora de la radioterapia), lo cual podría aumentar la eficacia a nivel de micrometástasis causantes muchas veces de fracaso terapéutico. Como se ha esbozado en el apartado anterior, sabemos que agentes alquilantes causan sus efectos al alquilar la posición 06 de la guanina. La enzima 06-MGMT actúa bloqueando el aducto alkyl de la posición 6 del oxígeno de la guanina, impidiendo así la formación de un *crosslink* interbanda en el ADN. En ciertos tumores como los gliomas malignos más del 30% carecen de esta enzima -GMT-, y responden mejor a los alquilantes. La metilación del gen impide la transcripción y no se puede reparar la alquilación de 06 metil-guanina y se consigue una mejor respuesta a los alquilantes. Las topoisomerasas son enzimas encargadas de eliminar la estructura terciaria del ADN, para efectuar la duplicación y la transcripción. La topoisomerasa-II es un enzima homodimérico esencial durante la interfase y promueve la ruptura de la doble cadena de ADN. Se han localizado los dos genes en diferentes cromosomas (17q y 3p) que codifican las 2 isoformas (a y b). Cada cadena es cortada en bandas, con enlaces covalentes con dos tirosinas. Es este el mecanismo más importante de resistencia a las epipodofilotoxinas.

NUEVAS MANERAS DE TRATAR LAS TOXICIDADES AGUDAS Y SOBRE TODO LAS TARDÍAS

El problema de las toxicidades agudas como resultado de la intensificación de los tratamientos no es un problema menor. Las toxicidades agudas en tejidos sanos como las de las mucosas, hematopoyéticas, etc., causan toda una serie de problemas inmediatos como son: mucositis, hemorragias, vómitos, pancitopenias, infecciones, etc., pero las tardías son más invalidantes y alteran de manera radical la calidad de vida; y ya no hablemos de los tumores radioquimio-inducidos.

Fibrogénesis y deposición aumentada de colágeno en la matriz extracelular son unos de los factores que influyen en las fibrosis tardías. Factor de crecimiento transformante- β es la citoquina clave en la génesis de la fibrosis tras las radiaciones ionizantes. Su sobreexpresión desencadena un aumento de proteínas profibróticas e interrumpe el control hemostático ejercido por las especies nitrógeno y oxígeno reactivas (RNS y ROS), conduciendo a un aumento de los componentes de la matriz extracelular y a mayor deposición de colágeno. Una intervención activa sobre algunos *targets* entre los que destaca la ruta del *transforming growth factor*- β lo que incluye oligonucleótidos antisentido, anticuerpos monoclonales anti-tgf- β y bloqueo con pequeñas moléculas. La variabilidad interpersonal en la respuesta a las radiaciones ionizantes y en las toxicidades invita a valorar los pacientes mediante métodos genotípicos para detectar precozmente el daño a los tejidos sanos (16). La variación interindividual en la secuencia de ADN con la sustitución de un único nucleótido (SNP) explica parcialmente esta variabilidad, debe ser estudiada, y afecta a más del 1% de la población general. Hay publicados ya estudios en como los SNP en ciertos genes reparadores del ADN, como el XRCC1, pueden discriminar la respuesta tumoral, pero también podrían aminorar las toxicidades tardías. Estrategias para descubrir asociaciones entre SNP en cualquier gen y fenotipos específicos, por ejemplo los asociados a daño tardío grave con radioterapia, están siendo estudiadas (17). El proyecto europeo GENEPI, un banco de tejidos normales con más de 5.000 casos ya recogidos, podrá en un futuro cercano predecir la respuesta de los tejidos normales a la radioterapia y se podrá intervenir en la radiobiología y biología molecular de los tejidos sanos de remodelación en los próximos años, lo que será un beneficio incalculable para las radiaciones ionizantes que se sumará a la mejor conformación.

NUEVAS DIANAS TERAPÉUTICAS ESPECÍFICAS (FÁRMACOS ANTI-DIANA) Y LA MANERA DE INTEGRARLAS EN LA CLÍNICA DIARIA CON UN COSTE ACEPTABLE

A pesar de las enormes expectativas creadas por la integración de la radioterapia y las nuevas dianas terapéuticas, sobre todo tras el beneficio obtenido en supervivencia y control local con radioterapia y cetuximab en carcinomas localmente avanzados de cabeza y cuello es de igual rango al conseguido con radioterapia y quimioterapia simultánea (CDDP) (18). Otro hecho sin precedentes en este estudio es que los efectos secundarios, salvo el *rash* cutáneo, no son superiores a la radioterapia exclusiva. De todas formas, a pesar de estos resultados tan alentadores, todavía existe mucha incertidumbre en la combinación de radioterapia y las nuevas moléculas.

En primer lugar, hay que realizar más estudios confirmatorios, que validen la combinación de radioterapia y C225, y que la comparen al tratamiento estándar de radioterapia y cisplatino. Otra línea de investigación clí-

nica es el añadir erbitux al tratamiento más aceptado de RT y CDDP, ensayo ya en marcha por el grupo americano de la RTOG. Otro estudio en marcha (RTOG 0234) es la utilidad del cetuximab en pacientes con cánceres de cabeza y cuello avanzados, operados y con factores de riesgo y comparar su combinación con CDDP vs. docetaxel. Futuros esfuerzos deben hacerse encontrar un test a nivel molecular que seleccione los pacientes que van a beneficiarse de la administración de los fármacos anti-EGFR: conocer mutaciones en los tumores que les hacen ser más sensibles al bloqueo de la expresión de EGFR, como ha ocurrido en el cáncer de pulmón no microcítico. La integración en los esquemas de radioquimioterapia del cetuximab debe ser mejor estudiada, y el tiempo entre ambas terapias parece primordial (19). Además aberraciones en los genes de reparación del ADN, alteraciones en el ciclo celular, y en los factores promotores de la hipoxia y angiogénesis están parcialmente modulados por el bloqueo de ciertas rutas sobreexpresadas por los receptores del factor de crecimiento epidérmico. La repoblación existente entre esquemas de radioquimioterapia parece ser frenada por el bloqueo de EGFR.

Otras rutas y moléculas están ya en fase de investigación preclínica con las radiaciones ionizantes, como son los inhibidores de las histonas deacetilasa, de la familia de oncoproteínas Ras y de los inhibidores de mTOR (*mammalian target of rapamycin*) (20), de gran importancia en la conducta y agresividad de los gliomas malignos. Líneas de investigación aplicada son las referentes a la hipoxia y sus promotores, como son el factor inducido por la hipoxia (HIF- α), y los factores de crecimiento del endotelio vascular en sus 4 isoformas (familia VEGF), en donde ya existen en clínica anticuerpos monoclonales contra el factor, el receptor y macromoléculas para los dominios intracitoplásmicos de estos receptores.

El camino por hacer es mucho y las posibilidades enormes, pero es seguro que la radioquimioterapia de los próximos años va a ser muy diferente y mucho más compleja y selectiva a la terapia indiscriminada actual.

La idea de principio del siglo pasado de Erhlich de la búsqueda de la "bala mágica" para el tratamiento del cáncer posiblemente se traduzca en múltiples balas mágicas actuando de forma complementaria en diferentes rutas de señales, junto a tratamientos tumorocidas clásicos aplicados también más selectivamente, y así conseguir cronificar tumores como ocurre hoy en los tratamientos de muchas enfermedades metabólicas.

CORRESPONDENCIA:
Manuel de las Heras González
Servicio de Oncología Radioterápica
Hospital Clínico San Carlos
C/ Doctor Martín Lagos, s/n
28040 Madrid
e-mail: mherasonco@teleline.es

BIBLIOGRAFÍA

1. Gerweck LE, Kozin SV. Relative biological effectiveness of proton beams in clinical therapy. *Radiother Oncol* 1999; 50: 135-42.
2. Hall EJ. Antiprotons for radiotherapy? *Radiother Oncol* 2006; 81: 231-2.
3. Zimmermann F, Geinitz H, Schill S, Thamm R, Nieder C, Schratzenstaller U, et al. Stereotactic hypofractionated radiotherapy in stage I (T1-2N0 M0) non-small-cell lung cancer (NSCLC). *Acta Oncol* 2006; 45 (7): 796-801.
4. Kavanagh BD, Schefter TE, Cardenes H, et al. Interim analysis of a prospective I/II trial of SRBT for liver metastases. *Acta Oncol* 2006; 45: 856-64.
5. Bourhis J, Overgaard J, Audry H, et al. Hiperfractionated or accelerated radiotherapy in head and neck cancer: A metaanalysis. *Lancet* 2006, 368: 843-54.
6. Brooks S, Glynne-Jones R, Novell R, et al. Short course continuous, hyperfractionated, accelerated radiation therapy (CHART) as preoperative treatment for rectal cancer. *Acta Oncol* 2006; 45: 1079-85.
7. Dische S, Saunders MI, Barrett A, et al. A randomized multicentric trial of CHART vs. conventional radiotherapy in head and neck cancer. *Radiother Oncol* 1997; 44: 123-36.
8. Bentzen S, Beste E, Atasoy M, et al. Epidermal growth factor receptor expression in pretreatment biopsies from head and neck squamous cell carcinoma as a predictive factor for a benefit from accelerated radiation therapy in a randomized trial. *J Clin Oncol* 2005; 24: 5560-7.
9. Overgaard J, Hansen HS, Specht L, et al. Five compared with six fractions per week of conventional radiotherapy of squamous-cell carcinoma of head and neck: DAHANCA 6&7 randomized controlled trial. *Lancet* 2003; 362: 933-40.
10. Eriksen JG, Steiniche T, Overgaard J; On behalf of the Danish Head and Neck Cancer study group (DAHANCA). The influence of epidermal growth factor receptor and tumor differentiation on the response to accelerated radiotherapy of squamous cell carcinomas of the head and neck in the randomized DAHANCA 6 and 7 study *Radiat Oncol* 2005; 74: 93-100.
11. Chung C, Ely K, McGavran L, Varella-García M, Parker J, Parker N, et al. Increase Epidermal Growth Factor Receptor Gene copy is associated with poor prognosis in head and neck squamous cell carcinoma. *J Clin Oncol* 2006; 24 (25): 4170-6.
12. Zipsa D, Baumann M. Anti-VEGF strategies in combination with radiotherapy. In: Nieder C, Millas L, Ang KK, editors. *Modification of radiation response*. Springer, Berlin Heidelberg New York; 2003. p. 179-88.
13. Pignon JP, Bourhis J, Domenge C, et al. Chemotherapy added to locoregional treatment for head and neck squamous cell carcinoma: Three metaanalysis of update individual data. *Lancet* 2000; 355: 949-55.
14. Zhang M, Chakravarti A. Novel radiation-enhancing agents in malignant gliomas. *Semin Radiat Oncol* 2006; 16: 29-37.
15. Baruchel S, Diezi M, Hargrave D, et al. Safety and pharmacokinetics of temozolomide using a dose-escalation, metronomic schedule in recurrent paediatric brain tumours. *Eur J Cancer* 2006; 42 (14): 2335-42.
16. Bentzen S. Preventing or reducing late side effects or radiation therapy: Radiobiology meets molecular pathology. *Nature Rev Cancer* 2006; 6: 702-12.
17. Carles J, Monzo M, Amat M, et al. Single-nucleotide polymorphisms in base excision repair, nucleotide excision repair, and double strand break genes as markers for response to radiotherapy in patients with Stage I to II head-and-neck cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006; 66: 1022-30.
18. Bonner JA, Harari PM, Giralt J, et al. Cetuximab prolongs survival in patients with locoregional advanced squamous cell carcinoma of head. *N Engl J Med* 2006; 354: 567-78.
19. Muskett N, Meredith M, Fenf F, et al. Integration of EGFR inhibitors with radiochemotherapy. *Nature Rev Cancer* 2006; 26: 876-85.
20. Sarkaria JN. Combinations of cytotoxic drugs, ionizing radiation, and mammalian target of rapamycin (mTOR) inhibitors multimodal concepts for integration of cytotoxic drugs and radiation therapy. In: Brady LW, Heilman HP, Molls M, editors. *Radiation Oncology*. Springer; 2006. p. 127-37.

Quimiorradioterapia en tumores digestivos

J. A. CORONA, L. CEREZO¹, J. SASTRE², M. DE LAS HERAS¹

Servicio de Oncología Radioterápica. Hospital Clínico San Carlos. ¹Hospital Universitario de La Princesa. ²Servicio de Oncología Médica. Hospital Clínico San Carlos. Madrid

RESUMEN

Si bien el tratamiento quirúrgico es fundamental en muchos tumores gastrointestinales, el papel de la radioquimioterapia está cobrando gran importancia. Son estas patologías de complejo manejo las que precisan un enfoque interdisciplinario.

La conservación de órganos y de sus funciones es un claro objetivo en estos tumores. Tratamientos no quirúrgicos sino con radioquimioterapia, como en el caso de tumores de esófago o de canal anal, comienzan a ser estándar al conseguir resultados superponibles a los tratamientos quirúrgicos agresivos, permitiendo la conservación del órgano.

En otras ocasiones se realizan tratamientos neoadyuvantes que permiten cirugías más limitadas, si bien técnicamente pueden ser más complicadas.

El desarrollo de la cirugía en estas localizaciones ha sido muy llamativo en los últimos años gracias a nuevas técnicas quirúrgicas como las disecciones totales de mesorrecto o al desarrollo de intervenciones radicales mediante laparoscopia. Igualmente, los avances en la tecnología han permitido el desarrollo de la radioterapia con sofisticadas técnicas de planificación y administración del tratamiento. Este avance tecnológico y el uso de nuevos fármacos más eficaces hacen que las respuestas tumorales se hayan duplicado en tumores que se pensaban muy resistentes. Además, las nuevas moléculas anti-diana ya han demostrado su actividad en muchos de estos tumores, ocupando un lugar en su tratamiento, y dejando a la vista un importante campo de nuevos fármacos que podrán cambiar en un futuro próximo el pronóstico de estos pacientes en combinación con otras armas terapéuticas.

PALABRAS CLAVE: Tratamiento interdisciplinario. Conservación de órganos y función. Nuevas técnicas quirúrgicas. IMRT. Nuevos fármacos citotóxicos y nuevas dianas.

ABSTRACT

Surgical treatment is fundamental in many gastrointestinal tumours but the role of radiochemotherapy is gaining importance. Interdisciplinary approach is critical for the successful treatment of these tumours.

One of the main aims in treating gastrointestinal tumours is preserving the organ and its function. Radiochemotherapy treatment rather than surgery is becoming standard in the treatment of oesophagus and anal canal cancers. These treatments can obtain similar results as aggressive surgical treatment while allowing the preservation of the organ. Another treatment method is the use of neoadjuvant treatment to allow surgeons to perform more limited surgeries.

The surgical development in recent years had drawn attention due to new surgical techniques such as total mesorectal excision or laparoscopic techniques. In addition, the advances in technology have allowed radiotherapeutic development with sophisticated planning and delivery systems. This technological advance and the use of new more effective chemotherapy drugs have produced higher tumour response improving this patients' survival. Additionally, new target therapies have demonstrated activity in the treatment of these kinds of tumours, which in combination with other therapeutic treatments will hopefully change the prognosis of patients in the near future.

KEY WORDS: *Interdisciplinary treatment. Functional and physical conservation. New surgical techniques. IMRT. New cytotoxic drugs and new therapeutic targets.*

CARCINOMA DE ESÓFAGO

El carcinoma de esófago presenta un patrón de presentación heterogéneo, tanto en la anatomía patológica, como en su incidencia, localización y actitud terapéutica. La histología escamosa (epidermoide) es la más frecuente, con un aumento en la incidencia en los países más desarrollados. El factor pronóstico más importante es el estadio tumoral o la extensión local del tumor (infiltración del mediastino, árbol traqueobronquial y pericardio) y la infiltración de ganglios linfáticos locorregionales (lo que condiciona el pronóstico y la decisión del tratamiento más adecuado).

Mientras la resección quirúrgica o la radioterapia o radioquimioterapia definitivas pueden ser curativas en la enfermedad temprana, la mayoría de los pacientes con cáncer de esófago sintomático (el 70% de nuevos casos se detecta en enfermedad avanzada, con una supervivencia a 5 años del 5%) muere en los 3 primeros años tras el diagnóstico, a pesar de la complejidad de los tratamientos. Está justificada la investigación clínica, incluyendo la evaluación de tratamientos neoadyuvantes y adyuvantes más agresivo, además de una mejoría en los esquemas de radioquimioterapia.

La cirugía es el tratamiento de elección en los estadios localizados. El estado de la resección (clasificación R) tiene también un valor pronóstico y la meta de los cirujanos es alcanzar el llamado R0.

El tratamiento óptimo e individualizado se basa en un estadificación precisa del tumor: la profundidad de la infiltración es evaluada mediante ecoendoscopia y la afectación de órganos adyacentes por TAC y broncoscopio, habiendo fallado la resonancia magnética del mediastino en mostrar la infiltración mediastínica con más exactitud que el TAC, por lo que no está recomendada de inicio.

TRATAMIENTO DEL CÁNCER DE ESÓFAGO

En el tratamiento del carcinoma de esófago es útil la división en categorías:

1. Enfermedad localizada (T1-2N0).
2. Enfermedad locorregional (más avanzada pero no metastásica).
3. Enfermedad diseminada.

La decisión del tratamiento se basa en la extensión tumoral, comorbilidades y la decisión individual del paciente informado de las diferentes opciones.

Mientras la esofagectomía es ofrecida en estadios tempranos (uT1-2), la resección radical y la radioquimioterapia concomitante son procedimientos estándar en cáncer localmente avanzado (uT3). Para tumores en íntimo contacto con el árbol traqueobronquial se utiliza la radioquimioterapia preoperatoria. Un buen conocimiento sobre la operabilidad, la función de los órganos vitales y la tolerancia esperada a radio- y/o quimioterapia es esencial. El consumo continuado de alcohol, un PS < 70, una pérdida de peso excesiva y la alteración de las funciones renal, hepática y/o pulmonar son contraindicaciones para un tratamiento agresivo. Una clasifica-

ción del riesgo combinando función cardíaca, hepática y respiratoria, además de la condición general del paciente, ayuda a crear tres clases de pacientes según la mortalidad postoperatoria a 30 días: 3,6% en el de bajo (11-15 puntos), 8,7% en el de medio (16-21 puntos) y 28% en el grupo de alto riesgo (22-23 puntos). No parece aconsejable ofrecer tratamiento multimodal o esofagectomía a pacientes del último grupo de riesgo. Un tratamiento de soporte óptimo (gastrostomía percutánea endoscópica, sonda nasogástrica, etc.) en pacientes con pérdida de peso mayor del 5% en los últimos 3 meses es muy importante, y debería iniciarse inmediatamente tras el diagnóstico.

Radioterapia

Los tumores esofágicos son radiosensibles, aunque se necesitan dosis altas para producir tasas de remisión del 80% (54-60 Gy con fraccionamiento convencional, o 39 Gy en regímenes paliativos hipofraccionados con dosis de 3 Gy por fracción). A pesar de una buena paliación, la supervivencia es pobre a 2 y 5 años (4-27 y 15%, respectivamente). Para conseguir un buen control local a largo plazo, las dosis de irradiación deberían incrementarse mediante braquiterapia endoluminal o acortando el tiempo total de tratamiento, con esquemas de radioterapia hiperfraccionada acelerada (p. ej. 2 x 1,5 Gy por día desde la 3ª semana hasta una dosis total de 68,4 Gy). Este ha mostrado ventajas en dos estudios randomizados (1,2), encontrando un aumento en la supervivencia mediana de 3 años, comparable a cirugía o radioquimioterapia.

Radioquimioterapia (RQT)

La RQT tiene su principal indicación en los tumores locorregionalmente avanzados del esófago. El 5-fluorouracilo (5-FU) y el cisplatino son los principales fármacos utilizados concurrentemente con radioterapia. Hay cerca de 20 ensayos randomizados sobre RQT definitiva, comparando radioterapia primaria sola frente a RQT (3,4), RQT definitiva frente a RQT preoperatoria (5) o RQT definitiva vs. resección primaria (6). Hay una gran heterogeneidad entre todos los estudios y hasta ahora el resultado de todos los ensayos randomizados no apoya una recomendación para la RQT secuencial. Es evidente que la RQT concomitante proporciona una mejora significativa en la supervivencia global, supervivencia causa-específica y control local.

Existen dos ensayos clínicos que intentan definir el concepto óptimo de RQT. En el primero (3) la RQT se comparó frente a radioterapia exclusiva (la radioterapia se administró hasta una dosis total de 50 Gy con un fraccionamiento convencional y la quimioterapia consistió en 4 ciclos de cisplatino y 5-FU, siendo los dos primeros ciclos concurrentes con irradiación). Aunque la dosis administrada en el brazo de radioterapia sola fue más alta, la supervivencia global mejoró significativamente con RQT simultánea. En el segundo estudio

(7) se administró RQT en ambos brazos con la diferencia del nivel de dosis de radioterapia alcanzado (dosis total de 50 Gy *versus* 64 Gy). No hubo ventaja del régimen con la dosis más alta debido a una mayor incidencia de mortalidad, por lo que un incremento en la dosis de radiación debería hacerse con mucho cuidado. Dados los datos convincentes de la radioterapia exclusiva acelerada e hiperfraccionada, surgió la idea de combinar un esquema de fraccionamiento acelerado con quimioterapia concomitante (8). Se comparó un esquema de radioterapia hiperfraccionada acelerada (dosis total de 68,4 Gy en 41 fracciones, 44 días) con o sin quimioterapia, sin encontrarse diferencias significativas en supervivencia (supervivencia a 5 años de 40 *vs.* 28% y mediana de supervivencia de 30,8 *vs.* 24 meses a favor de RQT; $p = 0,31$), quizás debido a un aumento de la toxicidad aguda severa (CTC III/IV: 46 *vs.* 25%; muerte: 6 *vs.* 0%). Las principales causas de este aumento de toxicidad fueron un pobre estado nutricional y un tratamiento de soporte inadecuado. *Por tanto, los fraccionamientos alterados en RQT no se recomiendan por el momento sin más datos prospectivos.*

Los estudios recientes concluyen que la RQT concomitante produce datos de supervivencia global similares a esofagectomía radical con o sin RQT neoadyuvante (4,9). Así, sobre todo si el objetivo de la resección R0 es difícil de conseguir, un tratamiento radioquimioterápico simultáneo definitivo sería el tratamiento de elección.

En presencia de contraindicaciones a quimioterapia, se debe elegir la radioterapia exclusiva, con la opción de esquemas de hiperfraccionamiento acelerados.

Por tanto, la radioquimioterapia radical es un tratamiento estándar, con al menos 3 ensayos aleatorizados y más de 500 pacientes, no se ha demostrado que cualquier arma terapéutica sea superior a la otra, sin selección previa.

Cirugía

Existe un acuerdo casi completo sobre:

—La resección completa (R0) es necesaria en los pacientes intervenidos. La cirugía radical sólo deberá intentarse en los pacientes que se puede conseguir R0.

—Las resecciones incompletas no aportan prácticamente nada. No hay lugar para la cirugía paliativa.

—Existe relación entre tipos de cirugía (volúmenes quirúrgicos) y resultados.

Existen por el contrario controversias sobre:

—La cirugía como parte de un tratamiento interdisciplinario.

—Tipo y extensión de la intervención.

TRATAMIENTOS MULTIMODALES

En más de 35 ensayos clínicos randomizados y más de 7 metanálisis con más de 5.000 pacientes en total se ha probado el valor de los tratamientos multimodales. Desafortunadamente la mayoría de los estudios más recientes incluyen pacientes con carcinoma epidermoide y adeno-

carcinoma sin estratificar. Además, los estudios son heterogéneos en cuanto a otros criterios de inclusión, como el estadio tumoral, procedimientos de estadificación y comorbilidades, además de conceptos de tratamiento: selección y dosis de quimioterapia, y dosis total, fraccionamiento, cálculo de dosis, volumen blanco y técnica de radioterapia. Esto hace muy difícil el metanálisis y explica la inclusión o exclusión de los mismos estudios en distintos metaanálisis (10,11). Sin embargo, hay algunos acuerdos relevantes presentados por diferentes autores en tratamiento pre- y postoperatorio además de otras terapias en el cáncer de esófago localmente avanzado.

Radioterapia (RT) preoperatoria

Se ha evaluado en ocho ensayos randomizados. Cinco comparan este tratamiento frente a cirugía exclusiva, uno con cuatro brazos frente a cirugía exclusiva y frente a radioterapia postoperatoria y un ensayo frente a RQT preoperatoria. No hubo un incremento en la mortalidad comparado a otros brazos de tratamiento. Sin embargo, no hay aumento de la supervivencia a 1 año, que puede ser explicado al menos en parte por el escaso número de pacientes en 3 estudios, con menos de 70 pacientes por cada brazo y con esquemas de radioterapia no estándar en la mayoría de estudios. Un análisis de la Cochrane encontró una reducción total en el riesgo de muerte del 11% y un beneficio absoluto de supervivencia del 3% a 2 años y del 4% a 5 años, con un nivel de significación límite ($p = 0,062$) en datos recogidos de 5 ensayos randomizados que incluían a 1.147 pacientes con una mediana de seguimiento de 9 años. La mayoría de estudios utilizados para el metanálisis incluyó a pacientes con carcinoma epidermoide, no siendo posible aconsejar la radioterapia preoperatoria en el tratamiento de adenocarcinoma de esófago inferior. Debido al nivel de significación límite, la radioterapia preoperatoria no está recomendada como procedimiento estándar, incluso en carcinoma epidermoide de esófago (11,12).

Quimioterapia (QT) preoperatoria

Investigada en ocho estudios randomizados, la mayoría muy pequeños (siete comparados con cirugía exclusiva y uno en combinación con QT postoperatoria frente a cirugía exclusiva de nuevo). Sólo se encontró en dos ensayos un incremento significativo en la supervivencia global (13,14), el último en forma de *abstract*. Así, sólo hay una publicación a favor de la QT preoperatoria, que incluye adenocarcinoma en 2/3 de los casos. El resto de estudios están mal diseñados y son demasiado pequeños para detectar cualquier diferencia significativa en supervivencia. De varios metanálisis sólo uno mostró ventaja en la supervivencia global a 5 años a favor de QT preoperatoria. Hay débiles argumentos para aconsejar QT preoperatoria en adenocarcinoma de esófago distal y ninguno para el tratamiento del carcinoma epidermoide. Por tanto, la QT preoperatoria no está recomendada en carcinoma esofágico localmente avanzado.

RQT preoperatoria

Investigada en 12 ensayos: 8 comparan RQT frente a cirugía, uno comparó RQT frente a RT preoperatoria, otro comparó RQT preoperatoria frente a RQT e hipertermia y 2 estudios compararon RQT preoperatoria con RQT definitiva para todos los respondedores a RQT inicial (5). En la mayoría de los ensayos se utilizó el cisplatino solo o en combinación con 5-FU de forma concomitante o como RQT secuencial. Se aplicó una gran variedad de esquemas de radiación, con diferentes dosis totales, fraccionamientos y tiempo total de tratamiento, resultando en una gran diferencia en la efectividad radiobiológica.

Sólo en uno de los 8 estudios comparando cirugía sola con RQT preoperatoria y esofagectomía, la RQT neoadyuvante fue capaz de aumentar la supervivencia global y en otro se aumentó la supervivencia libre de enfermedad. Sin embargo, el primero incluyó sólo adenocarcinoma y fue criticado por su cierre prematuro, con un reclutamiento de sólo 113 pacientes, con una supervivencia inusualmente pobre en el grupo de cirugía exclusiva, además de la falta de un TAC de estadiaje precirugía (15). Otro estudio describió un resultado superior para pacientes con respuesta tumoral al tratamiento preoperatorio, con aumento de supervivencia global en este subgrupo (16). Los modestos resultados pueden explicarse al menos en parte por el pequeño número de pacientes en 6 estudios (menos de 58 pacientes por brazo) y el empleo de RQT secuencial o de dosis muy bajas de radiación (17,18). En varios metanálisis, se hizo obvio que la RQT preoperatoria aumenta la supervivencia global tras más de 3 años de seguimiento para todas las histologías, aunque el número de adenocarcinomas era muy pequeño (inclusión sólo en 2 ensayos) (15,18). A 3 años el incremento fue del 11%, con un riesgo relativo para el tratamiento multimodal de 0,53 ($p = 0,03$), incluso más pronunciado para RQT concurrente (RR de 0,45; $p = 0,05$) (19). No hubo ventajas significativas ni en supervivencia global ni libre de enfermedad a 1 ó 2 años de seguimiento. Sin embargo, el ensayo randomizado más reciente no se ha incluido en ninguno de estos metanálisis, y este ensayo fue negativo para tratamiento neoadyuvante, debido a la alta recurrencia local, por el alto abandono en el brazo de tratamiento combinado por rechazo del paciente (20). Este estudio demuestra las dificultades de los protocolos neoadyuvantes. La toxicidad gastrointestinal y hematológica puede ser severa. Por tanto, y basado en estudios comparando RQT neoadyuvante con RQT definitiva (4,5), la RQT neoadyuvante no se puede recomendar como estándar fuera de ensayos clínicos. Cuando se ofrece este tratamiento es esencial un tratamiento de soporte óptimo, incluyendo una unidad de cuidados intensivos para monitorización perioperatoria del paciente.

Radioquimioterapia vs. esofagectomía

Hasta ahora ningún estudio ha sido capaz de demostrar ningún aumento significativo en la supervivencia

global comparando RQT preoperatoria y resección con altas dosis de RQT sola, o resección sola con RQT (4,5). Los grupos de Bedenne y Stahl comenzaron a tratar pacientes con RQT y los randomizaron a esofagectomía o a continuar RQT si el paciente no presentaba progresión. Bedenne y cols. comenzaron con 455 pacientes, de los que 259 respondieron a RQT (30-46 Gy). Fueron randomizados a resección o continuar la RQT (dosis total de 45-64 Gy). La mediana de supervivencia (19,3 vs. 17,7 meses) y la supervivencia a 2 años (40 vs. 34%) no fueron diferentes de forma significativa y la calidad de vida fue similar. La disfagia fue más severa tras RQT y la vida social, náuseas y vómitos fueron peores tras cirugía. Stahl y cols. realizaron un estudio randomizado con quimioterapia y RQT secuencial, no pudiendo detectar una diferencia significativa en la supervivencia global. Describieron una ventaja significativa en el control local tumoral, que resultó en un aumento de la supervivencia libre de recurrencia a 2 años en el brazo de la cirugía, lo que ha sido confirmado por Liao y cols. en un estudio retrospectivo con cáncer de esófago estadios II y III (21). Como ya es conocido de estudios clínicos y experimentales, la RQT secuencial utilizada por Stahl no es el tratamiento óptimo de RQT, dado que la QT inicial podría alterar la tolerancia de los pacientes para la posterior RQT, producir células tumorales radiorresistentes o inducir la repoblación celular. Además, el protocolo de quimioterapia con etopósido y leucovorín no es el óptimo, debido a su toxicidad y a que no tiene un valor probado en cáncer de esófago.

En el estudio de Chiu y cols. la esofagectomía estándar fue randomizada contra RQT en carcinoma epidermoide de esófago y no se informa de una diferencia significativa en la supervivencia global o libre de enfermedad (6).

En resumen, la RT y QT preoperatorias no son procedimientos estándar en cáncer de esófago localmente avanzado, independientemente del subgrupo histológico. Para tumores localmente avanzados y aquellos en íntimo contacto con el árbol traqueobronquial, debería considerarse la RQT definitiva o la RQT preoperatoria.

Radioterapia postoperatoria

Hay nueve ensayos randomizados con esofagectomía y radioterapia postoperatoria como un brazo de tratamiento: cinco *versus* cirugía exclusiva, un segundo vs. RT pre- y postoperatoria (con una elevada mortalidad), otro vs. RT preoperatoria (sin diferencias en supervivencia), otro vs. QT postoperatoria (sin diferencias en supervivencia), y un último vs. RQT postoperatoria (sin ventaja significativa para ningún brazo de tratamiento). Los cinco primeros fallaron en mostrar un incremento en la supervivencia global, confirmado por un metanálisis negativo (10), con un estudio demostrando un efecto adverso de la radioterapia complementaria. Sin embargo, tres estudios demostraron una disminución en la recurrencia local, aunque con morbilidad incrementada. En el estudio que incluyó pacientes con márgenes cer-

canos o resección tumoral incompleta (R1), la radioterapia postoperatoria no mejoró los resultados (22). No hay una indicación estándar para RT postoperatoria tras resección completa o incompleta. Se puede ofrecer ese tratamiento si el riesgo de diseminación a distancia es bajo y el paciente presenta una rápida recuperación tras la cirugía.

Quimioterapia postoperatoria

La QT postoperatoria basada en cisplatino se ha comparado frente a RT postoperatoria en un estudio randomizado (ya mencionado), y con cirugía exclusiva en tres estudios randomizados. Estos últimos fallaron en demostrar un incremento en la supervivencia tanto en cáncer de esófago estadio temprano (23), como localmente avanzado. Un análisis de subgrupos en carcinoma epidermoide con ganglios positivos de un estudio randomizado japonés describió un aumento significativo en la supervivencia a 5 años a favor de la QT postoperatoria (24). Sin embargo, la estratificación se basó sólo en el margen de resección y no en el estadio ganglionar, por lo que este único estudio no justifica la QT postoperatoria en la rutina clínica.

Radioquimioterapia postoperatoria

El valor de la RQT combinada sólo se ha evaluado en un estudio randomizado muy pequeño (25): no hubo diferencia significativa en la supervivencia global a 1, 3 y 5 años de seguimiento. Por tanto, no hay evidencia de RQT adyuvante en cáncer de esófago, incluso en carcinoma localmente avanzado. Podría ser razonable ofrecer RQT postoperatoria en caso de resección incompleta (R1-2), debido al alto riesgo de progresión tumoral local como primera localización de la recaída clínica, aunque no hay datos que apoyen esta hipótesis.

Por lo tanto no hay evidencia que apoye la idea de RT- QT- o RQT- postoperatorias, independientemente del resultado de la esofagectomía: R0 o R1-2. En casos individuales y con el consentimiento informado del paciente podría estar justificado ofrecer un tratamiento complementario a pacientes tras resección incompleta para evitar progresión local temprana, teniendo en cuenta la elevada toxicidad tras esofagectomía previa.

Tras múltiples ensayos clínicos, existe un amplio acuerdo sobre los tratamientos expuestos a continuación.

El tratamiento combinado de RQT es superior a RT aislada (nivel I)

Se ha comparado con RT exclusiva en 10 estudios cuando la RQT se administra de forma concomitante (simultánea), con CDDP y 5-FU o bleomicina en los estudios anteriores a 1990. En otros 5 estudios se ha

comparado RQT secuencial a RT exclusiva. Los resultados casi siempre favorecen al tratamiento combinado, aunque las dosis de RT y QT son subóptimas. En el estudio de la RTOG 8501 con dosis aceptables (50 Gy) y QT aceptable (5-FU y CDDP), los resultados son impresionantes a favor del tratamiento combinado (supervivencia a los 5 años de 27 vs. 0%). Desde entonces la RQT es el tratamiento convencional en tumores no operables.

La radioterapia preoperatoria no es muy efectiva (nivel II)

La RT previa a la cirugía ha sido evaluada en 8 estudios aleatorizados la mayoría contra cirugía exclusiva, pero también contra la RT postoperatoria, sin conseguir mejoría en la supervivencia. La revisión de la Cochrane del 2005, con más de 1.147 enfermos de 5 estudios, encuentra un beneficio en la supervivencia del 4% a los 5 años, no estadísticamente significativo ($p = 0,062$). La mayoría de pacientes son carcinomas escamosos y hay gran variedad de dosis total, por fracción y técnica de tratamiento. También se ha argumentado que no se ha comparado la RT moderna, conformada, más eficaz y menos tóxica, con la RQT o como tratamiento previo a la cirugía. La comunidad oncológica de todas formas no es receptiva a estos argumentos y actualmente no es un tratamiento aconsejado.

La administración rutinaria de RT adyuvante (postcirugía) no debe ser empleada salvo en situaciones específicas (Nivel I)

Ningún estudio ha demostrado beneficio de la RT postoperatoria, e incluso un estudio demuestra que empeora la supervivencia.

Así pues, *la cirugía exclusiva y la radioquimioterapia radical* son los mejores tratamientos con intención curativa (ver inicio del tema).

Investigaciones en curso

—La QT neoadyuvante y cirugía vs. cirugía exclusiva. Investigada en 8 estudios aleatorizados de poco tamaño cada uno y varios metanálisis. Sólo uno a favor de la QT. La ventaja sólo se obtiene en el MRC trial, en donde se mezclan carcinomas escamosos y adenocarcinomas, y localización en esófago alto-medio con unión esófago-gástrica. Por lo tanto debe ser considerada todavía de investigación.

—La RQT neoadyuvante frente a cirugía exclusiva. Investigada en 12 estudios aleatorizados y varios metanálisis, demuestra que la RQT previa a cirugía mejora la supervivencia a corto plazo, pero con seguimientos de más de 2 años, las mayores toxicidades tras RQT neoadyuvante anulan la mejoría en control local. Necesita más investigación.

Vías de futuro desarrollo

- Nuevas formas de administrar la RT más conformada.
- Nuevas combinaciones con fármacos anti-diana.

CONCLUSIONES

La decisión del tratamiento es una tarea interdisciplinaria: el radiólogo, endoscopista, cirujano, oncólogo médico y oncólogo radioterápico deberían estar implicados, además del paciente informado de las opciones de tratamiento. Hay evidencia apoyando la RQT concomitante o la resección quirúrgica para la enfermedad localmente avanzada, sin superioridad de una de estas estrategias, y menos evidencia para la combinación de ambas –RQT preoperatoria y cirugía– para carcinoma irreseccable en pacientes con buena condición clínica. Incluso pacientes con carcinoma localmente avanzado (estadio III) pueden curarse, con una supervivencia libre de recurrencia a 5 años del 20% (26,27). Sin embargo, el tratamiento combinado puede causar toxicidad severa y, así, demanda una gran experiencia del médico y un programa de soporte cuidadoso, que debe comenzar inmediatamente tras el diagnóstico.

CÁNCER DE ESTÓMAGO

La cirugía es el tratamiento potencialmente curativo de los pacientes con carcinoma gástrico (CG) resecable, pero en occidente, la supervivencia de los pacientes tratados con cirugía a los 5 años no supera el 30%. Esto pone de manifiesto la necesidad de poder contar con un tratamiento adyuvante eficaz. Se han realizado múltiples estudios randomizados, que comparan la cirugía seguida de quimioterapia, frente a cirugía sola. La mayoría de ellos no han podido evidenciar diferencias en la supervivencia. En los últimos años se han realizado 4 metanálisis encontrándose un pequeño beneficio, aproximadamente del 4%, para la quimioterapia adyuvante (28-30). Según esto, la quimioterapia postoperatoria sólo debería considerarse dentro de estudios randomizados.

La radioterapia postoperatoria ha sido investigada por algunos grupos de trabajo. En un estudio randomizado realizado por el Grupo Británico de Cáncer de Estómago que incluyó a 436 pacientes con radioterapia postoperatoria (45 Gy en 25 fracciones + *boost* de 5 Gy) se encontró un aumento del control locorregional con radioterapia postoperatoria, del 73 al 90%, pero sin evidencia de beneficio en la supervivencia (31). Basados en estudios previos en los que las recidivas locorregionales aparecen en más de un 50% de los pacientes operados con CG en el lecho tumoral, y trabajando con la hipótesis de que la radioterapia podía contribuir al control de la enfermedad al disminuir las recidivas locales, se diseñó en 1991 el estudio americano Intergroup INT-0116, en el que se randomizaron 556 pacientes comparando quimiorradioterapia postoperatoria, frente a ciru-

gía sola (32). El grupo que recibió quimiorradioterapia presentó una disminución en las recidivas locorregionales y un aumento con significación estadística tanto en la supervivencia libre de recidiva (mediana de 30 frente a 19 meses, $p < 0,001$) como en la supervivencia global (mediana de 36 frente a 27 meses, $p = 0,005$). Un 54% de los pacientes presentó toxicidad hematológica grado 3-4 y un 33% toxicidad digestiva grado 3-4. Parte de la toxicidad digestiva observada pudo ser debida al empleo de radioterapia estándar sin planificación tridimensional. Se analizó después el tipo de cirugía y sorprendentemente en el 54% se había realizado una linfadenectomía D0 (disección inferior al nivel N1), en el 36% D1 y tan sólo en el 10% D2.

Desde la publicación de los resultados del estudio INT-0116, la quimiorradioterapia postoperatoria se ha convertido en el tratamiento estándar en Estados Unidos para los pacientes con carcinoma gástrico localmente avanzado. En Europa se ha establecido un intenso debate sobre si el tratamiento adyuvante es beneficioso para todos los casos después de una cirugía extensa. Algunos autores argumentan que los resultados con cirugía y quimiorradioterapia en el INT-0116 fueron inferiores a los obtenidos con cirugía sola en otros estudios europeos recientes fase III en los que la mayoría de los pacientes tuvieron una linfadenectomía D2. El análisis por subgrupos del INT-0116 revela que sólo aquellos pacientes con linfadenectomía D0 (más de la mitad de los pacientes del estudio) y D1 se beneficiaron de la quimiorradioterapia adyuvante. El pequeño subgrupo con linfadenectomía D2 no parecía beneficiarse del tratamiento adyuvante.

En estos momentos y debido al alto riesgo de recidiva que presentan nuestros pacientes, parece razonable continuar ofreciéndoles la opción de tratamiento adyuvante con quimiorradioterapia, en especial si la linfadenectomía realizada ha sido limitada. Independientemente del procedimiento quirúrgico utilizado, los pacientes operados de cáncer gástrico son candidatos excelentes para intentar destruir las metástasis microscópicas mediante terapias adyuvantes a pesar del riesgo de toxicidad. Para disminuir esta toxicidad habrá que instaurar una serie de medidas de optimización. En primer lugar, es necesario asegurar un buen soporte nutricional, preferiblemente mediante yeyunostomía durante todo el tratamiento postoperatorio. En segundo lugar, es imprescindible realizar una correcta planificación tridimensional de la radioterapia, que asegure la preservación de los tejidos normales por debajo de su dosis de tolerancia, en especial el intestino delgado y los riñones. Por último, convendría ensayar nuevos fármacos potenciadores de la radioterapia y nuevas secuencias de tratamiento, por ejemplo la radioquimioterapia preoperatoria.

El tratamiento preoperatorio con quimioterapia o radioterapia no ha sido probado en estudios randomizados controlados, pero sí existen estudios previos fase II que demuestran mejor tolerancia y mayores tasas de resecabilidad. En un estudio reciente fase II utilizando quimioterapia de inducción (dos ciclos de 5-fluoruracilo, leucovorín y cisplatino), seguida de radioquimioterapia

pia concurrente (45 Gy y 5-fluoruracilo) y cirugía, se han obtenido tasas de respuesta patológica completa del 30% y de respuesta parcial (definida como carcinoma residual < 10% en la pieza quirúrgica) del 24%. El tiempo medio de supervivencia fue significativamente mayor para los pacientes que lograron estas respuestas (64 meses) que para aquellos con respuestas menores (12,6 meses); $p = 0,03$ (33).

Siguiendo el ejemplo de cáncer de recto, sería deseable realizar un estudio comparativo entre la secuencia pre- y la estándar postoperatoria en pacientes con cáncer gástrico. Otras estrategias utilizando moléculas antiangiogénicas o inhibidores del receptor de crecimiento epidérmico junto a la radioterapia merecen también ser investigadas para mejorar el pronóstico de los pacientes con cáncer de estómago.

CÁNCER DE PÁNCREAS

El carcinoma de páncreas es uno de los cánceres más letales, con supervivencias globales de menos del 5% a cinco años debido al alto número de recidivas locales y metástasis a distancia. La resección quirúrgica es el único tratamiento potencialmente curativo proporcionando una supervivencia media de 12-15 meses a los pocos casos que resultan resecables que son alrededor del 10-20%. Basados en esta historia natural, múltiples tratamientos adyuvantes y, reciente-

mente, neoadyuvantes han sido investigados con la intención de mejorar la supervivencia en estos pacientes.

QUIMIORRADIOTERAPIA POSTOPERATORIA

El Instituto Nacional del Cáncer de Estados Unidos (34) recomienda actualmente la quimiorradioterapia adyuvante como tratamiento estándar después de una cirugía completa R0 o con mínimo residuo R1, basándose en los resultados de sendos estudios randomizados del GITSG (*Gastrointestinal Tumor Study Group*) (35) y EORTC (*European Organization for Research and Treatment of Cancer*) (36) (Tabla I). El ensayo del GITSG demostró una ventaja significativa en la supervivencia en la supervivencia actuarial a 2 años (43 vs. 18%) cuando se administró quimiorradioterapia (40 Gy en esquema partido + fluoruracilo 500 mg/m²/día, días 1-3, semanas alternas), comparado con cirugía sola. El estudio de la EORTC sólo demostró una ventaja marginal en la supervivencia (17 vs. 12,6 meses), quizás por no tener suficiente poder estadístico. En consecuencia, este régimen adyuvante no se consideró estándar en Europa.

La quimioterapia postoperatoria sin radioterapia es una posibilidad propuesta por algunos grupos como el *European Study Group for Pancreatic Cancer*, basado en su estudio ESPAC-1 que incluyó a pacien-

TABLA I

TRATAMIENTO MULTIMODAL EN CARCINOMA DE PÁNCREAS

Estudio	Pacientes	Tratamiento	Recidiva local (meses)	Superv. media (%)	Superv. 5 años (%)
<i>QRT postoperatoria randomizados</i>					
Kalser (GISTG) (35)	86	Cirugía	33	10,9	5
1985		Cirugía + QRT ¹	47	2114 ($p < 0,05$)	
Klinkenbijnl (EORTC) (36)	114	Cirugía	37	12,6	10
1999		Cirugía + QRT	34	17,1	20 ($p = 0,099$)
Neoptolemos (ESPAC-1) (37)	69	Cirugía	16,9		11
2004	73	Cirugía + QRT	13,9		7
	75	Cirugía + QT	21,6		29
	72	Cirugía + QRT + QT	19,9		13
<i>QRT preoperatoria no randomizado</i>					
Breslin (41)	132	QRT ³ + cirugía	21		23

QRT: quimiorradioterapia.

¹5-FU continuo durante radioterapia (40 Gy, *split-course*).

²5-FU continuo durante RT (40 Gy, *split-course*).

³5-FU, paclitaxel o gemcitabina, dosis de RT 45-50 Gy.

tes operados de cáncer de páncreas con márgenes de resección negativos o positivos (37). Este estudio constaba de cuatro brazos de tratamiento: quimioterapia (5-FU en bolo + ácido folínico, cinco días, mensual), quimiorradioterapia (2 x 20 Gy en dos semanas con 5-FU en bolo), quimiorradioterapia seguida de quimioterapia o cirugía sola. Los pacientes asignados a recibir quimioterapia adyuvante presentaron las mejores cifras de supervivencia, mientras que aquellos que recibieron quimiorradioterapia tuvieron los peores resultados. Sin embargo, este estudio ha sido muy criticado por falta de rigor metodológico y estudio estadístico incorrecto. El actual estudio prospectivo ESPAC-3, comparando quimioterapia adyuvante con gemcitabina o 5-FU, aportará resultados más definitivos sobre el uso de quimioterapia sin radioterapia.

Los resultados de los ensayos GITSG y EORTC se lograron con regímenes subóptimos de radioterapia que utilizaban esquemas partidos (con una semana de descanso). Desde entonces, múltiples estudios con quimiorradioterapia postoperatoria han demostrado un aumento en la supervivencia por encima del 20% a cinco años. Los futuros estudios deberían utilizar esquemas continuos y técnicas apropiadas de irradiación evitando sobrepasar los 40 Gy en el intestino delgado (Fig. 1). Las áreas de riesgo que precisen mayores dosis de irradiación deben ser marcadas adecuadamente por el cirujano. Una preocupación real en el tratamiento postoperatorio es poder tratar a tiempo a los pacientes para no disminuir la eficacia de la quimiorradioterapia, por eso la cirugía, aun con intención radical, debe realizarse con la menor morbilidad posible.

QUIMIORRADIOTERAPIA PREOPERATORIA

El tratamiento neoadyuvante tiene una serie de ventajas biológicas como son la sensibilidad aumentada de las células tumorales a la radiación debido a su mejor oxigenación, sin la fibrosis postquirúrgica, el no retrasar el comienzo del tratamiento oncológico, la menor incidencia de fístulas anastomóticas, la menor tasa de márgenes quirúrgicos positivos gracias al subestadiaje y el evitar la cirugía en aquellos pacientes con rápida diseminación de la enfermedad evidenciada en el reestadiaje postquimiorradioterapia (aproximadamente un 25%).

Los casos irresecables deberían subdividirse en definitivamente irresecables, tratables sólo con intención paliativa, y aquellos con enfermedad potencialmente resecable, en los que el tratamiento neoadyuvante probablemente se administrará con mayor grado de cumplimiento.

Se han publicado algunos estudios retrospectivos y prospectivos fase II pero hasta ahora no se han realizado estudios randomizados controlados con tratamiento neoadyuvante. Los resultados sugieren que la quimiorradioterapia preoperatoria es posible, pero sin claro beneficio sobre la supervivencia global (38). El grupo ECOG publicó un estudio fase II evaluando radioterapia estándar 50,4 Gy con 5-FU concomitante 1.000 mg/m²/día días 2-5 y 29-32 más mitomicina C 10 mg/m² día 2 (39). De 53 pacientes, 41 fueron operables, y en 24 de estos se realizó una resección completa. La supervivencia media fue de 9,7 meses para la cohorte entera, y 15,7 meses para los pacientes que tuvieron resección completa. Lamentablemente, el 75% de los pacientes operados desarrolló recidiva, la mayoría en el hígado o en otros sitios distantes.

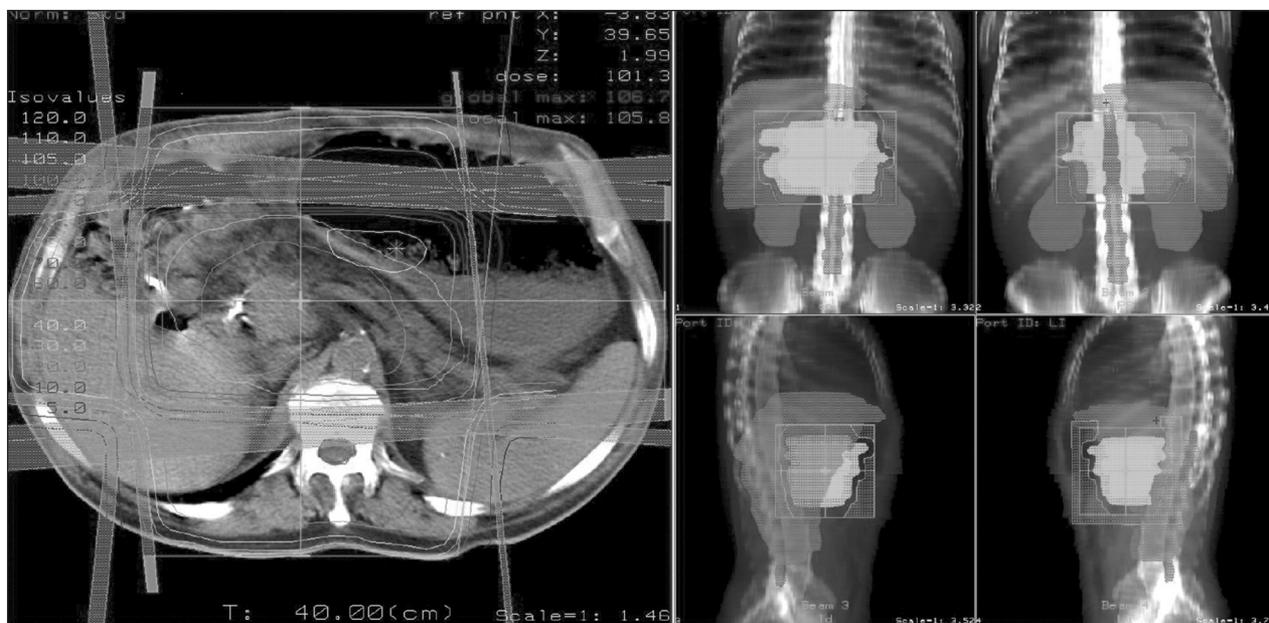


Fig. 1. Planificación de tratamiento radioterápico de un cáncer de páncreas (a) y determinación de volúmenes sobre radiografías reconstruidas digitalmente (RRD) (b).

Spitz y cols., del *M. D. Anderson Cancer Center*, realizaron un estudio comparativo entre quimiorradioterapia pre- y postoperatoria (40). De acuerdo con su experiencia, los pacientes que recibieron tratamiento preoperatorio no sufrieron retrasos en la realización de la cirugía, mientras que el 24% de los operados en primer lugar nunca llegó a recibir el tratamiento adyuvante debido a complicaciones postquirúrgicas. La supervivencia fue similar (19 vs. 22 meses para el tratamiento pre- y postoperatorio, respectivamente) así como la toxicidad y las complicaciones. Casi las mismas conclusiones se derivaron de otro estudio retrospectivo realizado en el *Fox Chase Cancer Center* de Filadelfia. Breslin y cols. (41) refieren aumento del control tumoral local después de quimiorradioterapia preoperatoria (Tabla I).

El grupo RTOG (*Radiation Therapy Oncology Group*) ha llevado a cabo un estudio fase III comparando pre- y postquimiorradioterapia a base de 5-FU *versus* pre- y postquimiorradioterapia con gemcitabina como tratamiento adyuvante en adenocarcinoma de páncreas resecado. El estudio está cerrado y pendiente de resultados.

En estudios más modernos se estudia la incorporación de fármacos radiosensibilizantes más potentes como la gemcitabina o el paclitaxel, así como el empleo de técnicas más depuradas de radioterapia como la intensidad modulada de dosis, con el fin de obtener mayor efecto antitumoral y aumentar la resecabilidad del tumor (42,43). La capecitabina oral a dosis de 1.600 mg/m²/día junto a la IMRT, con dosis totales de 54-55 Gy, ha logrado un alto porcentaje de respuestas y una tolerancia aceptable en un pequeño grupo de pacientes con enfermedad irreseccable (44).

En resumen, la QRT neoadyuvante puede proporcionar una mayor resecabilidad completa pero sin evidencia de mejorar la supervivencia. Sin estudios randomizados publicados, el tratamiento neoadyuvante sigue siendo investigacional. En este contexto, es importante que cualquier tipo de estrategia preoperatoria tenga en cuenta los siguientes requisitos:

- Definición precisa de los criterios de inclusión.
- Histología probada de adenocarcinoma mediante biopsia o punción.
- Propuesta de resecabilidad por parte del equipo quirúrgico.
- Drenaje biliar óptimo para evitar la colangitis durante la quimiorradiación.
- No retrasar indebidamente la intervención quirúrgica.

ENFERMEDAD LOCALMENTE AVANZADA INOPERABLE

Frecuentemente, los tumores pancreáticos son localmente avanzados y la cirugía como primera medida no puede realizarse. La gemcitabina, uno de los radiosensibilizadores más potentes disponibles, utilizada de forma concomitante con radioterapia externa, ha conseguido tasas de respuesta de hasta el 50%, comparado con el 10-15% obtenido con 5-FU históricamente. En un

pequeño estudio prospectivo, la gemcitabina más RT logró mayores tasas de respuesta que el 5-FU más RT (50 vs. 13%, $p = 0,005$), supervivencia media (14,5 vs. 6,7%, $p = 0,027$), y control del dolor (39 vs. 6%, $p = 0,043$) (45). Además de la gemcitabina y del 5-FU, se han estudiado otros fármacos, incluyendo el irinotecán, paclitaxel (46) y docetaxel, bien como agentes únicos o en combinación. En estos estudios fase I-II, la dosis de RT utilizada ha sido bastante homogénea, 50,4 Gy, con fraccionamiento estándar, aunque también ha habido intentos de aumentar la dosis mediante hiperfraccionamiento, llegando hasta 63 Gy (47). La tasa de respuestas está en el rango del 16 a 45%, incluyendo las estabilizaciones radiológicas y la supervivencia media en torno a 10 meses. La toxicidad grado 3 más frecuente fue la gastrointestinal, que puede alcanzar el 30%. Sólo los estudios multicéntricos prospectivos serán capaces de determinar cuál es el mejor fármaco, así como la mejor forma de administración.

Para someter a un paciente a un tratamiento combinado radical es necesario que presente buen estado general, con ECOG ≤ 2 , y que antes se haya solucionado cualquier problema de obstrucción biliar mediante derivación biliodigestiva adecuada. Una técnica apropiada de RT conformacional o de IMRT puede ser decisiva para disminuir la dosis de irradiación al intestino delgado y, por tanto, disminuir la toxicidad gastrointestinal.

Por último, las nuevas dianas terapéuticas como el cetuximab y el bevacizumab, ya probadas en combinación con quimioterapia para carcinoma de páncreas avanzado, pueden jugar un importante papel administradas junto a radioterapia, sin aumentar la toxicidad, al igual que en otros tumores digestivos (48,49).

CÁNCER COLORRECTAL

El cáncer de colon se trata actualmente en la inmensa mayoría de las situaciones clínicas con cirugía, quimioterapia y las nuevas dianas específicas. Además la combinación de estos tratamientos, dependiendo de la situación de la enfermedad, admite muchas formas y secuencias en la administración. En pacientes diseminados, se puede comenzar con quimioterapia, y ver respuesta, y continuar con cirugía de las metástasis y del primario y seguir con quimioterapia posterior, etc. Los resultados han mejorado de forma significativa con este tratamiento multidisciplinario tanto en enfermedad localizada como diseminada, y con los nuevos fármacos y esquemas, como son el irinotecán (CPT-11), oxaliplatino, bevacizumab, cetuximab, etc. Esquemas como FOLFOX4, XELOX, etc. han sustituido a las clásicas combinaciones de 5-FU/LV de la Clínica Mayo. En este contexto, la radioterapia apenas es empleada en esta localización tumoral, al existir un bajo componente de recidiva local y tras los estudios con radioterapia postoperatoria, aunque comparada con la no administración en estudios históricos puede reducir el fallo local en los pacientes de alto riesgo, pero no ha demostrado su utili-

dad en estudios aleatorizados y por lo tanto es empleada muy infrecuentemente. El papel de la radioterapia intraoperatoria (RIO) se ha utilizado en pacientes con cáncer de colon avanzado con enfermedad residual tras la cirugía, junto a radioterapia externa (RTE) y quimioterapia. La reducción de la enfermedad residual y la mejora de la supervivencia, comparado con los pacientes tratados con RTE externa exclusiva. Para pacientes con carcinomas de colon recurrentes que sufren una nueva resección, la RIO con radioterapia externa produce largas supervivencias (50).

Podemos resumir que en el carcinoma de colon la combinación de RT y QT no está implantada como en otras localizaciones tumorales, aunque con las nuevas técnicas de administración de radioterapia es un campo de probables desarrollo en tumores avanzados y diseminados.

CÁNCER DE RECTO

En los últimos años, el tratamiento del carcinoma rectal ha cambiado drásticamente, al incorporarse al manejo diario de estos tumores la cirugía con extirpación total del mesorrecto y la radioquimioterapia preoperatoria. Esta aproximación de tratamiento interdisciplinario en el carcinoma de recto es el mejor ejemplo de lo que significa una colaboración continuada en oncología clínica.

La supervivencia en el carcinoma de recto se ha incrementado a los 5 años desde el 30-35% en los años setenta hasta el 50-65% en la actualidad, con una incidencia de pacientes diagnosticados en estos años mantenida. Los carcinomas en estadios II-III son tumores grandes y localmente agresivos, lo que hace que tengan altas probabilidades de recidivas locales y sistémicas. En este grupo de tumores se evidenció que la cirugía exclusiva no era suficiente (51) y que el fallo local, antes de que se generalizara una cirugía reglada del mesorrecto, oscilaba entre el 25-30%, según los datos aportados por Gunderson y Sosin a partir de una recopilación de datos de la Clínica Mayo de Rochester en 1974.

Los ensayos de los grupos cooperativos como el *Gastrointestinal Tumor Study Group* (GITSG) y el *National Adjuvant Breast and Bowel Project* (NSABP) demostraron que la radioterapia postcirugía disminuye dramáticamente la recidiva local pero no aumenta la supervivencia, cosa que sí ocurría si administrábamos quimioterapia (5-FU) adyuvante con la radioterapia tras la cirugía. En la mayoría de estos estudios de combinación entre radioterapia y quimioterapia postoperatoria, las diferencias en metástasis a distancia mejoraban poco con la quimioterapia, pero sí que el añadir quimioterapia impactaba en el control local y esta mejora local se traducía en mejora de la supervivencia (52). Existen al menos 5 estudios publicados al respecto en los que el fracaso local oscila entre el 8% de radioquimioterapia en el ensayo NSABP R-02 y el 24% en el GITSG 7115. La supervivencia a 5 años también era muy variable entre el 43% del ensayo italiano al 64% del NSABP R-

02, que es el único en el cual la radioterapia aplicada a quimioterapia no aumenta la supervivencia sobre quimioterapia exclusiva a pesar de reducir la falla local desde el 13 al 8%.

Esta quimioterapia se administraba con idea de radiosensibilizar la radioterapia, y por lo tanto no era extraña la poca eficacia en el control de las metástasis a distancia. Cuando se puso en práctica la idea contraria, como en el ensayo italiano, de realizar una radioquimioterapia postquirúrgica secuencial, el control local no se mejoró con quimioterapia, aunque sí disminuyó el porcentaje de metástasis sistémicas (53). El estudio del NCCTG-794715 aunó los conceptos de radiosensibilización y eficacia quimioterápica y logró disminuir no sólo el fallo local sino el número de metástasis a distancia. Con la posterior demostración que la quimioterapia en infusión continua es más eficiente que la administrada en bolo, y que la modulación del 5-FU con leucovorín o levamisol no mejora los resultados de 5-FU, se establece una recomendación en los EE.UU. de este tratamiento como práctica aceptada, dando lugar a que el Instituto Nacional del Cáncer lo establezca como práctica estándar tras una reunión de consenso en 1990 (54).

Por otra parte, era conocido que el riesgo de afectación ganglionar y de recidiva local se incrementaba con la invasión del tumor en la profundidad de la pared rectal. Fue esta razón la que obligó a cirugías más mutilantes, capaces de producir la exéresis en bloque del tumor y los linfáticos con márgenes distales y proximales libre de al menos 2 cm de seguridad, lo que no pocas veces obligaba a realizar colostomías permanentes tras resecciones abdominoperineales. Los trabajos de Quirke, y posteriormente de otros grupos, demostraron la importancia de la invasión tumoral circunferencial, la cual no se mejoraba con amputaciones abdominoperineales (55,56). La cirugía radical con extirpación total de mesorrecto comienza a practicarse de forma reglada en los hospitales europeos tras la publicación de los resultados de la Unidad de Cáncer Colorrectal del Hospital Basingtoke en Hampshire (Inglaterra) (57), que permitían una mayor posibilidad de realizar una resección anterior baja, con una tasa de fallos locales menor del 7% a pesar de no administrar radioterapia o quimioterapia adyuvante. Estos resultados siguen manteniéndose con un mayor seguimiento y son reproducidos por investigadores de Europa y EE.UU. Enker (58) describe la técnica que preserva los esfínteres y la potencia sexual en los varones con apenas fracasos locales (Figs. 2 y 3). En la afectación tumoral de los ganglios en las cadenas ilíacas internas y obturadoras, aunque es un factor muy desfavorable, el realizar una linfadenectomía no aporta beneficio alguno en estos pacientes. La excisión total mesorrectal es una práctica de generalización a nivel nacional en numerosos países, sobre todo en los países escandinavos e Inglaterra, adiestrándose a los cirujanos generales para que la puedan implementar sistemáticamente. Esta generalización de la excisión total del mesorrecto se va extendiendo por toda Europa con el llamado proyecto Viking.



Fig. 2. Excisión total mesorrectal.

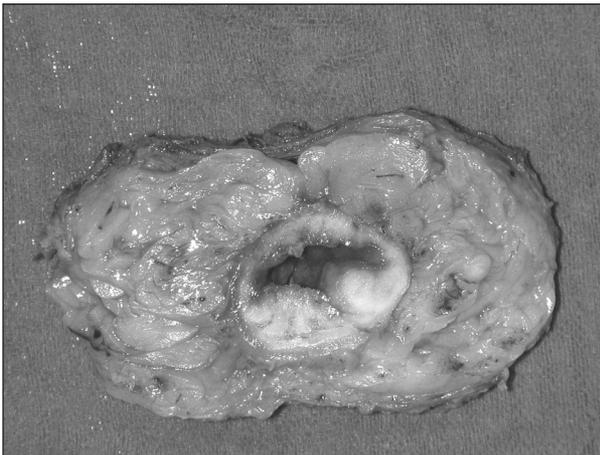


Fig. 3. Corte transversal y adenopatía.

La recidiva local en el tumor de recto ha sido siempre un enorme problema oncológico, porque afecta de forma radical a la calidad de vida de los pacientes que la sufren, al producir dolor que muchas veces no responde a los tratamientos analgésicos mejor planificados, pues el tumor infiltra los plexos solar y crural y los paquetes vásculo-nerviosos, con el resultado final de un dolor neuropático insoportable. Produce, además, alteraciones funcionales en la vejiga, necrosis en tejidos circundantes sanos, rectorragias etc., por lo que algunos autores consideran este tipo de recaída más grave que un problema local aislado. La radioterapia, casi siempre administrada tras la cirugía, disminuye los fracasos locales por debajo del 5%.

La aplicación de radioterapia neoadyuvante antes de la cirugía convencional demostró en un ensayo aleatorizado con más de 1.160 pacientes una gran mejoría del fallo local y la supervivencia con un curso corto de radioterapia (5 Gy por fracción en 5 fracciones y operar a la semana). Era la primera vez en carcinoma de recto que un tratamiento local era capaz de mejorar la supervivencia global sistemáticamente (59).

Desde entonces, muchos estudios fase II se han realizado, sobre todo con radioquimioterapia, demostrando en casi todos ellos una mejoría en el control local y una mayor preservación de los esfínteres.

La radioquimioterapia preoperatoria consigue:

1. Aumentar las posibilidades de conseguir una cirugía oncológica.

2. Produce disminución del tumor (*down-staging*) que beneficiará posteriormente una mayor resección completa, menor recidiva local y a distancia y una mayor conservación de esfínteres.

3. La toxicidad es mucho menor que si se administran postoperatoriamente (adyuvante), al no existir alteraciones tisulares secundarias a la cirugía previa.

4. La no manipulación tisular y tumoral evita clústers celulares hipóxicos responsables de futuros fracasos terapéuticos.

5. Con los medios actuales de imagen, como son la ecografía endorrectal y la resonancia magnética, es más fácil etiquetar clínicamente los tumores y detectar tumores avanzados que necesitan combinación de radioquimioterapia.

De todas formas, con la cirugía total del mesorrecto, tratamiento fundamental en el carcinoma de recto, existen pocas recidivas locales, y la pregunta que debería ser respondida en un estudio clínico es si en este escenario de pacientes intervenidos con cirugía total del mesorrecto, la radioterapia preoperatoria es necesaria. El grupo holandés, con excelentes cirujanos universitarios y con un control de calidad en todas las resecciones quirúrgicas, realizó un ensayo comparando la mejor cirugía mesorrectal frente a la misma cirugía con radioterapia previa con el esquema corto de 5 Gy x 5 (radioterapia muy empleada en los países centroeuropeos). El estudio del *Dutch Colorectal Cancer Group* confirmó que incluso con la mejor cirugía, la RT preoperatoria disminuye el fallo local desde el 11,3 al 5,8%, aunque no llega a impactar en la supervivencia, posiblemente por poco tiempo de seguimiento (60).

En los últimos años y gracias sobre todo a las iniciativas europeas, el tratamiento del cáncer de recto localmente avanzado y operable pasa por un tratamiento previo o neoadyuvante, con radioquimioterapia y tras 6-8 semanas de espera, para conseguir el máximo efecto terapéutico y la mayor conservación de esfínteres, se realiza la cirugía. Es recomendable que tras el tratamiento de inducción se valore la respuesta con PET para conocer con exactitud la actitud posterior. Con este tratamiento multimodal, el fallo local ha dejado de ser un problema, incluso en tumores localmente muy avanzados y las líneas de investigación se centran en conseguir aumentar la supervivencia y un mayor control de esfínteres incluso en tumores muy cerca del anillo anorrectal.

La confirmación científica de las bondades de la RQT preoperatoria frente al tratamiento postoperatorio ha podido ser demostrada en 2 estudios aleatorizados, uno norteamericano (NSABP-03) y otro alemán (CAO/ARO/AIAO-94). El estudio de la NSABP-03 (61) compara en 253 pacientes el tratamiento convencional, adyuvancia con QT de 5-FU en i.c. y RT con

dosis de 50,4 Gy, con el mismo esquema dado antes de la cirugía. El estudio fue cerrado prematuramente por falta de reclutamiento y porque se iba a publicar el alemán que contestaba a la misma pregunta. Las respuestas completas clínicas en el brazo de la neoadyuvancia fueron del 25%, sin evidenciarse cambios en la supervivencia. En el estudio alemán (62), con más de 800 pacientes aleatorizados, el tratamiento prequirúrgico disminuye las toxicidades grado 3-4, el estadio tumoral, consigue preservar más esfínteres (35 vs. 50%) y menor fallo local, aunque todavía los resultados no han impactado en la supervivencia. Este estudio ha representado un punto de inflexión para que la combinación entre radioterapia y quimioterapia sea el estándar en prácticamente todos los países, incluso en los EE.UU., del carcinoma de recto localmente avanzado.

De todas formas, queda mucha investigación en este campo y todavía existen muchas áreas de controversia:

1. *¿La combinación de radioquimioterapia mejora la cirugía conservadora del esfínter frente a radioterapia exclusiva en estadios T_{3,4} resecables?* En los 2 ensayos clínicos, el EORTC 22921 (63) y el del grupo francés FFD9203 (64), en que comparan RT con fraccionamiento clásico de 45 Gy frente a RQT con 5-FU, no fue posible encontrar un mayor número de conservación de esfínteres, ni un aumento de supervivencia global, aunque sí un menor número de recaída local en los brazos del tratamiento combinado y un mayor número de esterilización completa en la pieza quirúrgica

2. *Otra pregunta que necesita respuesta es: ¿cuál es la utilidad de la QT adyuvante cuando se ha realizado RQT previa?* En el ensayo EORTC 22921, con más de 1.000 pacientes aleatorizados, la QT adyuvante, al menos con 5-FU en bolo y leucovorín, no aumenta la supervivencia cuando se compara con el grupo sin quimioterapia. Bien es verdad que la adherencia a la QT es pobre en este estudio (< 50% de los pacientes asignados a recibir QT no la reciben). Aunque las curvas de supervivencia divergen a los 2 años a favor del grupo que recibe QT y es necesario mayor seguimiento para ver si estas diferencias continúan aumentándose, pero, hasta el momento, no existe mejoría significativa en la supervivencia o supervivencia libre de enfermedad. El control local a los 5 años es mejor en el grupo que recibe QT adyuvante (17,1 vs. 8,6%). Es imposible sacar conclusiones, pero tal vez no todos los pacientes necesitan QT preoperatoria y postoperatoria.

3. *¿Las formas orales de 5-FU son igual de eficaces que 5-FU?* Realmente lo único disponible en la actualidad son estudios fase II como el estudio de Dunst y cols. (65) con capecitabina a dosis de 825 mg/m² cada 12 h sin interrupción en 6 semanas, con tasas de respuestas y respuestas completas superponibles al 5-FU en i.c. Los estudios con UFT (400 mg/m²/d x 5 días) son también una alternativa al 5-FU.

4. *¿Es necesaria una intensificación terapéutica con la mejor quimioterapia demostrada en cáncer de colon, en los tumores de recto?* En estudios fase II parece que la incorporación de oxaliplatino (50 ó 60 mg/m² días 1, 8, 22 y 29) a la capecitabina es bien tolerada con respuestas

completas del orden del 20%. El estudio CORE (66) también evaluó la tolerancia (16% de toxicidad grado 3-4) y respuesta superponible a esquemas menos intensivos. En el estudio de Lyon (67) con oxaliplatino/5-FU/LV se produce un aumento de las respuestas y de la supervivencia. Otros estudios emplean la triple secuencia de QT neoadyuvante, radioterapia (o radioquimioterapia) y cirugía. El estudio inglés del EXPERT (68) consiguió un 24% de RCP, pero a costa de 4 muertes tóxicas y la dosis de RT ascendió a 54 Gy. En el estudio español de Calvo y cols. (69) se administran 2 ciclos de QT tipo FOLFOX4 seguidos de radioquimioterapia con tegafur con un 24% de RCP y toxicidad importante, pero manejable. Todavía es difícil saber si la intensificación terapéutica es necesaria para todos los pacientes, y en el estudio EXPERT-C sólo se tratan con esta triple terapia los estadios T4 o T3 con factores desfavorables.

5. *¿Qué añaden las nuevas moléculas en la combinación de RQT preoperatoria?* Acaba de presentarse como comunicación oral a la Sociedad Americana de Radioterapia y Oncología (ASTRO), celebrada en noviembre de 2006 en Filadelfia, un estudio fase I/II del grupo de la Universidad de Erlangen (Alemania) (70). Es este grupo el primero en demostrar la eficacia de capecitabina y oxaliplatino con RT administrados preoperatoriamente. En este ensayo se evalúa la eficacia y cumplimentación al añadir cetuximab, conforme los datos aportados por Giralt y cols. (71) en que los tumores que expresan EGFR tienen un peor pronóstico. Los resultados preliminares son que las respuestas completas en el estudio comparativo no aleatorizado del mismo grupo entre capecitabina/oxaliplatino/cetuximab y RT (fase II con 46 pacientes) son del 9% y las respuestas mayores (> 50%) son del 37%, menores que las conseguidas por el mismo grupo con capecitabina/oxaliplatino y RT sin cetuximab (18 y 56%, respectivamente). Las conclusiones son que el CAPOX-RT-CET es bien tolerado, aunque las RCP y las respuestas mayores no evidencian un sinergismo terapéutico y mejores diseños se deben hacer para ver la secuencia óptima. En este mismo sentido, la integración secuencial de C225 con radioquimioterapia es fundamental para conseguir un sinergismo terapéutico y se deben hacer mejores diseños para ver la secuencia óptima.

6. *¿Existen todavía mejoras en la radioterapia?* La implementación de técnicas con modulación de intensidad en carcinoma de recto permiten hacer una escalada de dosis en el tumor y proteger el intestino y, en casos de tumores localmente avanzados (T4), poder irradiar los ganglios iliacos externos (afectos en estos tumores avanzados), sin toxicidad excesiva. El fraccionamiento actual de 50,4/54 Gy a 1,8 Gy/s o 5 Gy x 5 días (esquema convencional o esquema corto) no es siempre el más apropiado. La relación entre dosis total, dosis por fracción y tiempo de tratamiento para respuesta del tumor y toxicidad aguda y tardía de los tejidos sanos, según el modelo lineal cuadrático (L/Q), ha generado dos estudios fase II con radioterapia exclusiva. El estudio inglés CHART (72), 25 Gy en 15 fracciones en 5 días y excisión total del mesorrecto a

la semana, consigue un control locorregional del 95%, con supervivencia causa específica del 86% y supervivencia media del 72%, sin apenas toxicidades graves. Aunque el estudio tiene pocos pacientes y seguimiento corto (3 años) es una vía de investigación que no debe ser olvidada si se une a fármacos antidiarios (cetuximab o bevacizumab). Los resultados del estudio HART (73) (41,6 Gy en 26 fracciones, 2 fracciones día con un intervalo de 6 h entre ellas, durante 17 días) también son comparados favorablemente a los esquemas convencional y corto con un control local del 91,7% a los 5 años.

La radioquimioterapia preoperatoria es un tratamiento eficiente en el carcinoma de recto localmente avanzado, consiguiendo unas altas cotas de control local, una muy aceptable supervivencia, además de permitir cirugías más conservadoras y escasa toxicidad. Para conseguir unos resultados óptimos es necesario un equipo interdisciplinario en donde estén integrados radiólogos (gran importancia de la resonancia en la estadificación inicial), cirujanos oncológicos, patólogos y oncólogos, para así poder dar los mejores tratamientos en un tiempo apropiado. La técnica de radioterapia debe ser eficiente y proteger los órganos en riesgo, como pueden ser las asas intestinales, para evitar toxicidades tardías debe ser una obligación (Figs. 4 y 5). También es necesario evaluar factores pronósticos, pues tal vez no todos los pacientes necesitan el triple tratamiento.

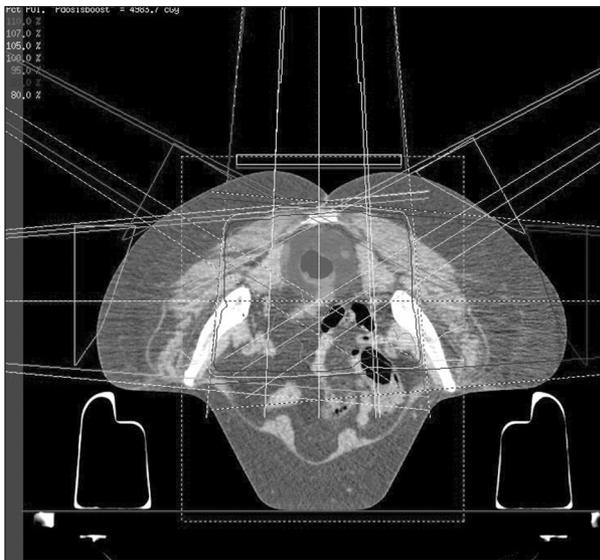


Fig. 4. Tratamiento de un tumor de recto con belly-board en donde se muestra la exclusión del intestino.

CÁNCER DEL CANAL ANAL

El carcinoma anal no es un tumor frecuente dentro del aparato digestivo, pero su estudio es relevante debido a la posibilidad de realizar un tratamiento conservador de órgano. La quimiorradioterapia ha reemplazado a



Fig. 5. Posición prona con el belly-board.

la cirugía radical como tratamiento de primera elección en el carcinoma de canal anal. Desde que Nigro y cols. (74) publicaran en 1974 tasas de supervivencia comparables con conservación del esfínter anal, la amputación abdominoperineal ha quedado relegada al tratamiento de rescate. La resección local con intención curativa puede estar indicada en pequeñas lesiones superficiales menores de 2 cm, que no invaden el esfínter externo y que no precisan linfadenectomía inguinal, con supervivencias de 60-70% a 5 años. Lesiones > 2 cm o con infiltración muscular se asocian a mayor incidencia de afectación ganglionar y se tratan mejor con radioterapia o radioquimioterapia.

El carcinoma escamoso de canal anal es más radiosensible que el carcinoma escamoso de otras localizaciones y precisa menores dosis totales de irradiación. Existen series publicadas sobre pacientes tratados con RT exclusiva con cifras de control local a 5 años de 64% para tumores < 4 cm y 23% para tumores mayores (75); sin embargo, actualmente la RT exclusiva sólo se considera indicada para pacientes con morbilidad asociada no aptos para recibir quimiorradioterapia.

El primer ensayo multicéntrico fue llevado a cabo por la RTOG en 1989, en 79 pacientes con carcinoma de células escamosas del canal anal sin evidencia de metástasis ganglionares ni a distancia. El protocolo consistió en administrar radioterapia externa pélvica y perineal hasta una dosis total de 40,8 Gy con mitomicina C 10 mg/m² en bolo i.v. el día 2 de la radioterapia y 5-FU 1.000 mg/m²/día en infusión continua durante 96 h, comenzando los días 2 y 28. Con un seguimiento medio de tres años, la tasa de control local fue 71% y la supervivencia global 73%. Para tumores ≥ 3 cm el control local fue del 62% y la supervivencia global del 68%. Ocho pacientes (10%) precisaron cirugía de rescate y cuatro pacientes (5%), presentaron complicaciones, también tratadas quirúrgicamente (76). Otros estudios prospectivos de fase II han sido publicados utilizando RT + 5-FU y mitomicina o cisplatino, con cifras similares de control local, en torno al 68-80% (77,78).

TABLA II
ESTUDIOS CON QUIMIORRADIOTERAPIA EN CÁNCER DEL CANAL ANAL

Autor	Nº pacientes	Control locorregional	Supervivencia 5 años	Supervivencia libre de enf.	Complicaciones que requirieron cirugía
<i>Estudios randomizados</i>					
Arnott y cols. (79) (UKCCCR)					
RT sola	279	39	8	39	3,6
RT + 5-FU + MMC	283	61	65	61	3,5
		$p < 0,0001$	$p = 0,25$		
Bartelink y cols. (80) (EORTC)					
RT sola	52	55	65	0	3,8
RT + 5-FU + MMC	51	65	70	60	5,9
		$p = 0,02$	$p = 0,17$		
Flam y cols. (82) (ECOG/RTOG)					
RT + 5-FU	145	66	NE	51	NE
RT + 5-FU + MMC	146	84		73	
		$p < 0,001$			
<i>Estudio retrospectivo</i>					
Cummings y cols. (84)					
RT sola	57	56	61	50	14
RT + 5-FU	66	60		62	7,5
RT + 5-FU + MMC	69	86	55	86	14,5
		$p = 0,001$			

5-FU: 5-fluoruracilo; RT: radioterapia; MMC: mitomicina C; UKCCCR: *United Kingdom Coordinating Committee for Cancer*; EORTC: *European Organization for Research and Treatment of Cancer*; ECOG: *Eastern Cooperative Oncology Group*; RTOG: *Radiation Therapy Oncology Group*; NE: no especificado.

En la tabla II se recogen los estudios prospectivos randomizados europeos y americanos más importantes. Los dos estudios europeos comparaban RT frente a QRT (79,80). Aunque no encontraron aumento de supervivencia, ambos estudios revelaron que la QRT era superior a la RT sola, aumentando las posibilidades de control local y de evitar la colostomía. También demostraron ventajas en la supervivencia libre de progresión y en la supervivencia cáncer-específica sin aumentar las complicaciones. En cuanto a la importancia de añadir mitomicina al 5-FU, los estudios americanos encontraron menor número de recidivas locales y menor necesidad de colostomía cuando se añadió mitomicina. Sin embargo, también observaron mayor incidencia de toxicidad hematológica (81). En el estudio del Intergroup (82), MMC parecía proporcionar mayor beneficio a los pacientes con tumores grandes T3/T4. Asimismo, los pacientes con metástasis inguinales o pélvicas parecen beneficiarse más del tratamiento radioquimioterápico con 5-FU y MMC. Algunos autores no recomiendan quimioterapia concomitante en tumores T2 sin adenopa-

tías clínicas, o en pacientes > 75 años, debido a las cifras similares de control locorregional con o sin quimioterapia concomitante en estadios precoces, y a la mayor morbilidad en personas de edad avanzada (83).

Dos variables importantes en el tratamiento radioterápico son la dosis total y la duración del tratamiento. En una revisión de estudios no randomizados, Cummings recomienda dosis de 30 Gy para tumores menores de 3 cm, y dosis de 45 a 54 Gy para tumores mayores de 4 cm, a veces con sobredosificación hasta 60-65 Gy (84). Otros autores han encontrado mejor control local con dosis superiores a 50 Gy (86,5% para ≥ 50 Gy vs. 34% para < 50 Gy, $p = 0,012$) (85). Los primeros estudios de radioquimioterapia llevaban implícito un descanso para aliviar la dermatitis perianal producida por las técnicas de irradiación al uso. Sin embargo, actualmente se conoce el efecto deletéreo de la prolongación del tratamiento en los carcinomas escamosos debido a la repoblación tumoral, de tal forma que se recomienda no alargar el tiempo total del tratamiento. Con las modernas técnicas de radiote-

rapia conformada o de intensidad modulada, que permiten proteger mejor los tejidos sanos adyacentes, es probable que se puedan llevar a cabo esquemas con mayores dosis de irradiación o acortar la duración del tratamiento para lograr mayor eficacia (86). La masa residual después de la radioquimioterapia puede tardar varios meses en desaparecer por completo y no se recomienda realizar biopsias tempranas por el riesgo de provocar mayor destrucción del esfínter anal. Únicamente ante el crecimiento doloroso de nueva masa tumoral o aparición de úlcera de bordes indurados después de una cicatrización previa, estaría indicada la realización de biopsia.

Debido a la alta eficacia del régimen 5-FU más mitomicina C y a la relativa infrecuencia de este tipo de cáncer, se han ensayado pocos esquemas alternativos de quimioterapia. La alternativa de mayor interés es la combinación de 5-FU y cisplatino, con menor toxicidad potencial y el mayor efecto radiosensibilizante del cisplatino. Gerárd y cols. en un estudio fase II con 5-FU en infusión continua 1.000 mg/m²/24 h durante 96 h más cisplatino 25 mg/m²/día durante 4 días y radioterapia hasta 64 Gy, lograron un 81% de respuestas completas y supervivencia global del 84% a cinco años (87). Hung y cols. (88) administraron cisplatino 4 mg/m²/día y 5-FU 250 mg/m²/día, ambos en infusión continua cinco días por semana, junto con RT 55 Gy al tumor y adenopatías clínicas, en 92 pacientes (10 T1, 43 T2, 27 T3 y 12 T4; 29 N+). La supervivencia global fue del 85% a cinco años, la tasa de respuestas completas del 82% y el 82% de los pacientes permaneció libre de colostomía. Sólo cinco pacientes presentaron toxicidades agudas grado 4, y sólo tres pacientes desarrollaron toxicidades crónicas grado 4. Los resultados de ambos estudios retrospectivos

son comparables a los mejores resultados obtenidos con 5-FU y mitomicina C en estudios previos y con menor toxicidad, por lo cual el índice terapéutico es mayor. Actualmente se están llevando a cabo estudios randomizados comparando la combinación 5-FU y cisplatino con 5-FU y mitomicina C (Reino Unido y EE.UU.). También se está evaluando la adición de QT neoadyuvante (dos ciclos de 5-FU/cisplatino) a la radioquimioterapia concomitante.

Otras drogas como las fluoropirimidinas orales, el oxaliplatino y el irinotecán también están siendo evaluadas en estudios piloto. La observación de la fuerte expresión del receptor de crecimiento epidérmico en los carcinomas anales ha conducido hacia la propuesta de ensayos con inhibidores del receptor (89). Probablemente otras dianas moleculares pueden ser la base de nuevos estudios con terapia dirigida.

CORRESPONDENCIA:

Manuel de las Heras González
Servicio de Oncología Radioterápica
Hospital Clínico San Carlos
C/ Doctor Martín Lagos, s/n
28040 Madrid
e-mail: mherasonco@teleline.es

BIBLIOGRAFÍA

1. Shi XH, Yao W, Liu T. Late course accelerated fractionation in radiotherapy of esophageal carcinoma. *Radiother Oncol* 1999; 51: 21-6.
2. Wang Y, Shi XH, He SQ, et al. Comparison between continuous accelerated hyperfractionated radiotherapy for esophageal carcinoma. In *J Radiat Oncol Biol Phys* 2002; 54: 131-6.
3. Al Sarraf M, Martz K, Herskovic A, et al. Progress report of combined chemoradiotherapy versus radiotherapy alone in patients with esophageal cancer: An intergroup study. *J Clin Oncol* 1997; 15: 277-84.
4. Bedenne L, Michel P, Bouche O, et al. Randomized phase III trial in locally advanced esophageal cancer: Radiochemotherapy followed by surgery versus radiochemotherapy alone (FFCD 9102). *Proc Am Soc Clin Oncol* 2002; 519.
5. Stahl M, Stuschke M, Lehmann N, et al. Chemoradiation with and without surgery in patients with locally advanced squamous cell carcinoma of the esophagus. *J Clin Oncol* 2005; 23: 2310-7.
6. Chiu PW, Chan AC, Leung SF, et al. Multicenter prospective randomized trial comparing standard esophagectomy with chemoradiotherapy for treatment of squamous esophageal cancer: Early results from the Chinese University Research Group for Esophageal Cancer (CURE). *J Gastrointest Surg* 2005; 9: 794-802.
7. Minsky BD, Pajak TF, Ginsberg RJ, et al. INT 0123 (Radiation Therapy Oncology Group 94-05) phase III trial combined-modality therapy for esophageal cancer: High dose versus standard-dose radiation therapy. *J Clin Oncol* 2002; 20: 1167-74.
8. Zhao KL, Shi XH, Jiang GL, et al. Late course accelerated hyperfractionated radiotherapy plus concurrent chemotherapy for squamous cell carcinoma of the esophagus: A phase III randomized study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005; 62: 1014-20.
9. Hirokawa S, Ohtsu A, Boku N, et al. Nonrandomized comparison between definitive chemoradiotherapy and radical surgery in patients with T(2-3) N(any) M(0) squamous cell carcinoma of the esophagus. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2003; 57: 425-33.
10. Malthaner RA, Wong RKS, Rumble B, Zuraw L; on behalf

- of Gastrointestinal Cancer Disease Site Group of Cancer Care Ontario's Program in Evidence-based care. Neoadjuvant or adjuvant therapy for resectable esophageal cancer: A systematic review and meta-analysis. *BMC Med* 2004; 2: 35-52.
11. Patel M, Ferry K, Franceschi D, et al. Esophageal carcinoma: Current controversial topics. *Cancer Invest* 2004; 22: 897-912.
 12. Tierney J, Arnott SJ, Dunkan W, et al.; on behalf of Oesophageal Cancer Collaborative Group. Preoperative radiotherapy for esophageal carcinoma. *Cochrane Database Syst Rev* 2005; (4).
 13. Baba M, Natsugoe S, Shimada M, et al. Prospective evaluation of preoperative chemotherapy in resectable squamous cell carcinoma of the thoracic esophagus. *Dis Esophagus* 2000; 13: 136-41.
 14. Medical Research Council Oesophageal Cancer Working Party. Surgical resection with or without preoperative chemotherapy in esophageal cancer: A randomized controlled trial. *Lancet* 2002; 359: 1727-33.
 15. Kok TC, Van Lanschot J, Siersema PD, Van Overhagen H, Tilanus HW, for the Rotterdam Esophageal Tumor Study Group. Neoadjuvant chemotherapy in operable esophageal squamous cell cancer: Final report of a phase III multicenter randomized controlled trial (abstract). *Proc Am Soc Clin Oncol* 1997; 16: 277a (abstract 984).
 16. Walsh TN, Noonan N, Hollywood D, et al. A comparison of multimodal therapy and surgery for esophageal adenocarcinoma. *N Engl J Med* 1996; 335: 462-7.
 17. Apinop C, Puttisak P, Preecha N. A prospective study of combined therapy in esophageal cancer. *Hepatol Gastroenterol* 1994; 41: 391-3.
 18. Le Prise E, Etienne PL, Meunier B, et al. A randomized study of chemotherapy, radiation therapy, and surgery vs. surgery for localized squamous cell carcinoma of the esophagus. *Cancer* 1994; 73: 1779-84.
 19. Urba SG, Oringerr MB, Turrisi A, et al. Randomized trial of preoperative chemoradiation vs. surgery alone in patients with locoregional esophageal carcinoma. *J Clin Oncol* 2001; 19: 305-13.
 20. Fiorica F, Di Bona, Schepis F, et al. Preoperative chemoradiotherapy for oesophageal cancer: A systemic review and meta-analysis. *Gut* 2004; 53: 925-30.
 21. Liao Z, Zhang Z, Jin J, et al. Esophagectomy after concurrent chemoradiotherapy improve locoregional control in clinical stage II or III esophageal cancer patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2004; 60: 1484-784.
 22. Fok M, Sham JST, Choy D, et al. Postoperative radiotherapy for carcinoma of the esophagus: A prospective, randomized controlled study. *Surgery* 1993; 113: 138-47.
 23. Ando N, Iizuka T, Kakegawa T, et al. A randomized trial of surgery with and without chemotherapy for localized squamous carcinoma of the thoracic esophagus: The Japan Clinical Oncology Group Study. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1997; 114: 205-9.
 24. Ando N, Iizuka T, Ide H, et al. Surgery plus chemotherapy compared with surgery alone for localized squamous cell carcinoma of the thoracic esophagus: A Japan Clinical Oncology Group Study JCOG 9204. *J Clin Oncol* 2003; 21: 4592-6.
 25. Tachibana J, Yoshimura H, Kinugasa S, et al. Postoperative chemotherapy vs. chemoradiotherapy for thoracic esophageal cancer: A prospective randomized clinical trial. *Eur J Surg Oncol* 2003; 29: 580-7.
 26. Wong RKS, Malthaner RA, Zuraw L, Rumble RB; The Cancer Care Ontario Practice Guidelines Initiative Gastrointestinal Cancer Disease Site Group. Combined modality radiotherapy and chemotherapy in nonsurgical management of localized carcinoma of the esophagus. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2003; 55: 930-42.
 27. Kosho M, Esiashvillie N, Landry JC, et al. Multiple management modalities in esophageal cancer: Combined modality management approaches. *Oncologist* 2004; 9: 147-59.
 28. Earle CC, Maroun JA. Adjuvant chemotherapy after curative resection for gastric cancer in non-Asian patients: Revisiting a meta-analysis of randomized trials. *Eur J Cancer* 1999; 35: 1059-64.
 29. Mari E, Floriani I, Tinazzi A, et al. Efficacy of adjuvant chemotherapy after curative resection for gastric cancer: A meta-analysis of published randomized trials. *Ann Oncol* 2000; 11: 837-43.
 30. Panzini I, Gianni L, Fattori PP, et al. Adjuvant chemotherapy in gastric cancer: A meta-analysis of randomized trials and a comparison with previous meta-analyses. *Tumori* 2002; 88: 21-7.
 31. Hallissey MT, Dunn JA, Ward LC, Allum WH. The second British Stomach Cancer Group trial of adjuvant radiotherapy or chemotherapy in resectable gastric cancer: Five-year follow-up. *Lancet* 1994; 343: 1309-12.
 32. Macdonald JS, Smalley SR, Benedetti J, et al. Chemoradiotherapy after surgery compared with surgery alone for adenocarcinoma of the stomach or gastroesophageal junction. *N Engl J Med* 2001; 345: 725-30.
 33. Ajani A, Mansfield PF, Janjan N, et al. Multi-institutional trial of preoperative chemoradiotherapy in patients with potentially resectable gastric carcinoma. *J Clin Oncol* 2004; 22: 2774-80.
 34. www.nccn.org
 35. Kalser MH, Ellenberg SS. Pancreatic cancer: Adjuvant combined radiation and chemotherapy following curative resection. *Arch Surg* 1985; 120: 899-903.
 36. Klinkenbijnl JH, Jeekel J, Samouhd T, et al. Adjuvant radiotherapy and 5-fluorouracil after curative resection for the cancer of the pancreas and periampullary region: Phase III trial of the EORTC Gastrointestinal Tract Cancer Cooperative Group. *Am Surg* 1994; 230: 776-84.
 37. Neoptolemos J, Stocken DD, Friess, et al. A randomised trial of chemoradiotherapy and chemotherapy after resection of pancreatic cancer. *N Engl J Med* 2004; 350: 1200-10.
 38. Moutardier V, Giovannini M, Lelong B, et al. A phase II single institutional experience with preoperative radiochemotherapy in pancreatic adenocarcinoma. *Eur J Surg Oncol* 2002; 28: 531-9.
 39. Hoffman J, Lipsitz S, Pisansky T, et al. Phase II trial of preoperative radiation therapy and chemotherapy for patients with localized, resectable adenocarcinoma of the pancreas: An Eastern Cooperative Oncology Group Study. *J Clin Oncol* 1998; 16: 317-23.
 40. Pendurthi T, Hoffman J, Ross E, et al. Preoperative versus postoperative chemoradiation for patients with resected pancreatic adenocarcinoma. *Am Surg* 1998; 64: 686-92.
 41. Breslin TM, Hess KR, Harbison DB, et al. Neoadjuvant chemoradiotherapy for adenocarcinoma of the pancreas: Treatment variables and survival duration. *Ann Surg Oncol* 2001; 8: 123-32.
 42. Joensuu T, Kiviluoto T, Karkkainen P, et al. Phase I-II trial of twice-weekly gemcitabine and concomitant irradiation in patients undergoing pancreaticoduodenectomy for locally advanced pancreatic cancer. *Int J Radiat Oncol Phys* 2004; 60: 444-52.
 43. Magnin V, Moutardier V, Giovannini M, et al. Neoadjuvant preoperative chemoradiation in patients with pancreatic cancer. *Int J Radiat Oncol Phys* 2003; 55: 1300-4.
 44. Ben-Joseph E, Shields A, Vaishampayan Um, et al. Intensity-modulated radiotherapy (IMRT) and concurrent capecitabine for pancreatic cancer. *Int J Radiat Oncol Phys* 2004; 59: 454-9.
 45. Li C, Chao Y, Chi K, et al. Concurrent chemoradiotherapy treatment of locally advanced pancreatic cancer: Gemcitabine versus 5-fluorouracil, a randomized controlled study. *Int J Radiat Oncol Phys* 2003; 57: 98-104.
 46. Rich T, Harris J, Abrams R, et al. Phase II study of external irradiation and weekly paclitaxel for nonmetastatic, unresectable pancreatic cancer: RTOG-98-12. *Am J Clin Oncol* 2004; 27: 51-6.
 47. Ashamalla H, Zaki B, Monkhtar B. Hyperfractionated radiotherapy and paclitaxel for locally advanced/unresectable pancreatic cancer. *Int J Radiat Oncol Phys* 2003; 55: 679-87.

48. Xiong H, Rosenberg A, LoBuglio A, et al. Cetuximab, a monoclonal antibody targeting the epidermal growth, in combination with gemcitabine for advanced pancreatic cancer: A metacentre phase II trial. *J Clin Oncol* 2004; 22: 2610-6.
49. Kindler H, Friberg G, Singh DA, et al. Phase II trial of bevacizumab plus gemcitabine in patients with advanced pancreatic cancer. *J Clin Oncol* 2005; 8033-40.
50. Pezner RD, Chu DZ, Wagman LD, et al. Resection with external beam and intraoperative radiotherapy for recurrent colon cancer. *Arch Surg* 1999; 134: 63-7.
51. Gunderson LL, Sargent DJ, Tepper JE, et al. Impact of T and N stage and treatment on survival and relapse in adjuvant rectal cancer. A pooled analysis. *J Clin Oncol* 2004; 22: 1785-96.
52. Fisher B, Wolmark K, Rockette H, et al. Postoperative adjuvant chemotherapy or radiotherapy for rectal cancer: Results of the NSABP protocol R-01. *J Natl Cancer Inst* 1988; 80: 361-4.
53. Cafiero F, Gipponi M, Lionetto R. Randomized clinical trial of adjuvant postoperative RT vs. sequential postoperative RT plus 5-FU and levamisole in patients with stage II-III resectable rectal cancer: A final report. *J Surg Oncol* 2003; 63: 140-6.
54. NHI Consensus Conference. Adjuvant therapy for patients with colon and rectal cancer. *JAMA* 1990; 264 (1): 1444-50.
55. Quirke P, Durdey P, Dixon Mf, Williams NS. Local recurrence of rectal adenocarcinoma due to inadequate surgical resection. Histopathological study of lateral tumour spread and surgical excision. *Lancet* 1986; 2 (8514): 996-9.
56. Adam IJ, Mohamdee Mo, Martin IG, et al. Role of circumferential margin involvement in the local recurrence of rectal cancer. *Lancet* 1994; 344 (8924): 707-11.
57. Heald RJ, Ryall RD. Recurrence and survival after total mesorectal excision for rectal cancer. *Lancet* 1986; 1: 1479-82.
58. Enker WE, Laffer UT, Block GE. Enhanced survival of patients with colon and rectal cancer is based upon wide anatomic resection. *Ann Surg* 1979; 190 (3): 350-60.
59. Swedish Rectal Cancer Trial. Improve survival with preoperative radiotherapy in resectable rectal cancer. *N Engl J Med* 1997; 336: 980-7.
60. Kapiteijn E, Marijnen CAM, Nagtegaal ID, et al. Preoperative radiotherapy combined with total mesorectal excision for resectable rectal cancer. *N Engl J Med* 2001; 345: 638-46.
61. Hyams DM, Mamounas EP, Petrelli N, et al. A clinical trial to evaluate the worth of preoperative multimodality therapy in patients with operable carcinoma of the rectum: A progress report of National Surgical Breast and Bowel Project Protocol R-03. *Dis Colon Rectum* 1997; 40 (2): 131-9.
62. Sauer R. Adjuvant versus neoadjuvant combined modality treatment for locally advanced rectal cancer: First results of the German rectal cancer study (CAO/ARO/aio-94). *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2003; 57 (Supl. 2): S124-5.
63. Bosset JF, Collette L, Calais G, et al. for EORTC Radiotherapy Group Trial 22921. Chemotherapy with preoperative radiotherapy in rectal cancer. *N Engl J Med* 2006; 355: 1114-23.
64. Gerárd JP, Conroy T, Bonnetain F, et al. Preoperative radiotherapy with or without concurrent fluorouracil and leucovorin in T3-4 rectal cancers: Results of FFCD 9203. *J Clin Oncol* 2006; 24: 4620-5.
65. Dunst J, Reese T, Sutter T, et al. Phase I trial evaluating the concurrent combination of radiotherapy and capecitabine in rectal cancer. *J Clin Oncol* 2002; 20 (19): 3983-91.
66. Rutten H, Sebag-Montefiore D, Glynn-Jones R, et al. Capecitabine, oxaliplatin, radiotherapy and excision (CORE) in patients with MRI-defined locally advanced rectal adenocarcinoma: Results of an international multicenter phase II study. *J Clin Oncol* 2006; 24: 153s (abstr. 3528).
67. Gerárd JP, Chapet O, Nemoz C, et al. Preoperative concurrent chemoradiotherapy in locally advanced rectal cancer with high-dose radiation and oxaliplatin-containing regimen: The Lyon R0-04 phase II trial. *J Clin Oncol* 2003; 21 (6): 1119-24.
68. Chau I, Brown G, Cunningham D, et al. Neoadjuvant capecitabine and oxaliplatin followed by synchronous chemoradiation and total mesorectal excision in magnetic resonance imaging-defined poor-risk rectal cancer. *J Clin Oncol* 2006; 24: 668-70.
69. Calvo FA, Serrano J, Gómez-Espinosa M, et al. Neoadjuvant oxaliplatin (FOLFOX4) followed by chemoradiation in locally advanced rectal cancer: Intermediate results. *J Clin Oncol* 2005; 23: 277 (abstr. 3624).
70. Rodel C, Arnold D, Hipp M, Sauer R. Cetuximab in combination with capecitabine, oxaliplatin an concomitant radiotherapy (Cet-Capox-RT) as preoperative therapy for rectal cancer. University Erlangen, Erlangen, Germany. Proceedings of the 48th Annual ASTRO Meeting. *Int J Radiation Oncology Biology Physics* (abstr. 147).
71. Giralt J, de las Heras M, Cerezo L, Eraso A, Hermsilla E, Vélez D, et al. On behalf of the Grupo Español de Investigación Clínica en Oncología Radioterápica (GICOR). The expression of epidermal growth factor receptor results in a worse prognosis for patients with rectal cancer treated with preoperative radiotherapy: A multicenter, retrospective analysis. *Radiation Oncol* 2005; 74 (2): 101-8.
72. Brooks S, Glynn-Jones R, Novell R, et al. Short course continuous, hyperfractionated, accelerated radiation therapy (CHART) as preoperative treatment for rectal cancer. *Acta Oncol* 2006; 45: 1079-85.
73. Coucke PA, Notter M, Matter M, et al. Effect of timing of surgery on survival after preoperative hyperfractionated accelerated radiotherapy (HART) for locally advanced rectal cancer (LARC): Is it a matter of days? *Acta Oncol* 2006; 45 (8): 1086-93.
74. Nigro N, Vaitkevicius V, Considine S. Combined therapy for cancer of the anal canal: A preliminary report. *Dis Colon Rectum* 1974; 17: 354-6.
75. James RD, Pointon RS, Martin S. Local radiotherapy in the management of squamous carcinoma of the anus. *Br J Surg* 1985; 72: 282-5.
76. Sischy B, Doggett RL, Krall JM, et al. Definitive irradiation and chemotherapy for radiosensitization in management of anal carcinoma: Interim report on radiation therapy oncology group study No. 8314. *J Natl Cancer Inst* 1989; 81: 850-6.
77. Martenson JA, Lipsitz SR, Lefkopoulou M, et al. Results of combined modality therapy for patients with anal cancer (E7283). *Cancer* 1995; 76: 1731-6.
78. Martenson JA, Lipsitz SR, Wagner H, et al. Initial results of a phase 2 trial of high dose radiation therapy, 5-fluorouracil, and cisplatin for patients with anal cancer (E4292): An Eastern Cooperative Oncology Group study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1996; 35: 745-9.
79. Arnott SJ, Cunningham JD, Gallagher J, et al. UKCCCR Anal Cancer Trial Working Party. Epidermoid anal cancer: Results from the UKCCCR randomised trial of radiotherapy alone versus radiotherapy, 5-fluorouracil, and mitomycin. *Lancet* 1996; 348: 1049-54.
80. Bartelink H, Roelofsen F, Eschwege F, et al. Concomitant radiotherapy and chemotherapy is superior to radiotherapy alone in the treatment of locally advanced anal cancer: Results of phase 3 randomized trial of the EORTC and Gastrointestinal Cooperative Groups. *J Clin Oncol* 1997; 15: 2040-9.
81. Cummings BJ, Keane TJ, O'Sullivan B, Wong CS, Catton CN. Epidermoid anal cancer: Treatment by radiation alone or by radiation and 5-fluorouracil with and without mitomycin C. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1991; 21: 1115-25.
82. Flam M, John M, Pajak TF, et al. Role of mitomycin in combination with fluorouracil and radiotherapy, and of salvage chemoradiation in the definitive nonsurgical treatment of epidermoid carcinoma of the anal canal: Results of a phase 3

- randomized intergroup study. *J Clin Oncol* 1996; 14: 2527-39.
83. Chauveine L, Buthaud X, Falcon MC, et al. Anal canal cancer treatment: Practical limitations of routine prescription of concurrent chemotherapy and radiotherapy. *Br J Cancer* 2003; 89: 2057-61.
84. Cummings BJ. Current management of anal canal cancer. *Semin Oncol* 2005; 32 (Supl. 9): 123-8.
85. Ferrigno R, Nakamura RA, Dos Santos PE, et al. Radiochemotherapy in the conservative treatment of anal carcinoma: Retrospective analysis of results and radiation dose effectiveness. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005; 61: 1136-42.
86. Milano MT, Jani AB, Farrey KJ, Rash C, Heimann R, Chmura SJ. Intensity-modulated radiation therapy (IMRT) in the treatment of anal cancer: Toxicity and clinical outcome. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005; 63: 354-61.
87. Gerard JP, Ayzac L, Hun D, et al. Treatment of anal canal carcinoma with high dose radiation therapy and concomitant fluorouracil-cisplatinum. Long term results in 95 patients. *Radiother Oncol* 1998; 46: 249-56.
88. Hung A, Crane C, Delclos M, et al. Cisplatin-based combined modality therapy for anal carcinoma: A wider therapeutic index. *Cancer* 2003; 97: 1195-202.
89. Le IH, Chetty R, Moore MJ. Epidermal growth factor receptor expression in anal canal carcinoma. *Am J Clin Pathol* 2005; 124: 20-3.